

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C (VHC) Y EL VIRUS DE LA
HEPATITIS B (VHB) EN PACIENTES
INFECTADOS POR VIH EN UN HOSPITAL
TERCIARIO DE MADRID EN LA DÉCADA
2004-2013**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Alberto Díaz De Santiago

Bajo la dirección de los doctores

Santiago Moreno Guillén
María Jesús Pérez Elías

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

**EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C (VHC) Y EL VIRUS DE LA
HEPATITIS B (VHB) EN PACIENTES
INFECTADOS POR VIH EN UN HOSPITAL
TERCIARIO DE MADRID EN LA DÉCADA
2004-2013**

TESIS DOCTORAL

**Alberto Díaz De Santiago
Madrid, 2014**

Director de Tesis: Dr. Santiago Moreno Guillén.
Co-Directora de Tesis: Dra. María Jesús Pérez Elías.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

El Dr. Santiago Moreno Guillén, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, y la Dra. María Jesús Pérez Elías, Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas (Unidad de infección por el VIH) del Hospital Ramón y Cajal.

Certifican:

Que el presente trabajo de investigación titulado: *“Evolución de la prevalencia seriada de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes infectados por VIH en un hospital terciario de Madrid en la década 2004-2013”* ha sido realizado bajo nuestra dirección por D. Alberto Díaz De Santiago en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid. Este trabajo reúne los criterios científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como tesis doctoral.

Madrid, a 9 Junio del 2014

Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén

Dra. María Jesús Pérez Elías

AGRADECIMIENTOS

A JAVIER VIDAL GASCO

AGRADECIMIENTOS

Son pocas pero muy especiales las personas que pasan por mi mente y corazón durante la elaboración de mi tesis doctoral y, especialmente, al finalizarla.

En primer lugar me gustaría destacar a mis directores de tesis.

A Santiago Moreno (Santi), por la vitalidad y eficiencia con la que actúa, en lo personal y en lo profesional, por sus sabios, justos y cariñosos consejos, por su continuo e incansable apoyo y por querer contar conmigo en un barco tan grande y con tan buena tripulación.

A María Jesús Pérez Elías (Susi), por ser mi maestra, por enseñarme todo lo que se sobre la infección por el VIH, en su globalidad, tanto en lo científico como en lo social.

A Valentín Cuervas, por ser un gran jefe durante mi residencia, por saber escuchar siempre.

A Juan Antonio Vargas, por ser ejemplo de carácter, elegancia, comportamiento y compañerismo.

A Javier Gómez, por la confianza depositada en mí, por ser un compañero más que un jefe, por saber escuchar.

A Bea Hernández, por acompañarme al principio de mi nuevo camino, en lo profesional y en lo personal, por su incesante deseo de ayudarme y arroparme.

A Sergio Serrano, por su inestimable ayuda en la estadística y por su incansable sonrisa, con palabras de continuo ánimo.

A Bea Saras, Nadia Madrid, Carolina Gutiérrez y Esther, por tener siempre palabras de apoyo, momentos que dedicarme, risas con las que acompañarme.

A Ana Moreno, Fernando Dronda y Pepe Casado, por sus sabios consejos y ser fuente de inspiración constante.

A Carmen Quereda, José Manuel Hermida, Jesús Fortún, Enrique Navas, Javier Cobo, Pilar Martín, Pepe Molina, Francesca, Vicente Pintado, Rogelio, Begoña y Teresa Hellín, por aprender día a día en sus sesiones y constituir un modelo a seguir.

A Cristina, Sara y Ángela, por compartir cafés, penas, alegrías y pacientes.

A Isa, Laura, Paloma, Paz, Ana Lolo, Fernando y Ana Marín, por ser especiales, por sus consejos, por compartir momentos y abrazos, fuera y dentro del Hospital.

A Ángel Lamas, por su ayuda al principio, por su amistad después, por compartir malos y, sobre todo, muy buenos momentos.

A Elena Loza, de Microbiología, por su eficaz gestión de los datos administrados, claves en la realización de la tesis.

A Santos Del Campo, de Gastroenterología, por su inestimable ayuda con los datos sobre trasplante hepático.

A Miguel Ángel, de Farmacia, por innumerables listados para la tesis y otros trabajos de investigación.

A Lucas, por los datos aportados de CoRIS.

A todos mis residentes mayores y pequeños de Medicina Interna y resto de especialidades de Puerta de Hierro.

A mis compañeros de Urgencias de Puerta de Hierro, en especial a Paula Molina.

A mis padres, Ana y Antonio, por darme una educación exquisita basada en el cariño y la comprensión, por quererme siempre y apoyarme en todos mis proyectos. Por ser mi modelo vital a seguir.

A mi hermano, Álvaro, por su inocencia y cariño.

A mis tíos, en especial Chiqui y Miguel, por ser como unos segundos padres para mí.

A mis primos, en especial a Laura, por ser además una buena amiga en la que poder confiar.

A mis abuelos, Luis, Gloria y Esperanza, por su cariño incondicional.

A todos mis amigos, en especial a Esther, por estar siempre ahí, cuando lo necesite, pase el tiempo que pase.

A Julia, Olga, Isaac, José María, Isabel, Sergio, Alicia, Jorge, Daniela, Jesús, Ángel y muchos otros pacientes de los que he aprendido mucho, con los que reído y llorado.

Y por último GRACIAS A TI, por ser la persona más importante en mi vida, por saber lo que pienso con una mirada, por decir las palabras necesarias en el momento adecuado, por abrazarme cuando lo necesito, por estar a mi lado en todo momento y por hacerme sentir que puedo hacer todo aquello que me proponga. Gracias por ser parte de mi.

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	11
2.1. El virus de la hepatitis B (VHB)	13
2.1.1. Breve introducción histórica y clasificación	13
2.1.2. Epidemiología	14
2.1.3. Historia natural	20
2.1.4. Vías de transmisión	23
2.2. El virus de la hepatitis C (VHC)	25
2.2.1. Breve introducción histórica y clasificación	25
2.2.2. Epidemiología	26
2.2.3. Historia natural	32
2.2.4. Vías de transmisión	34
2.3. Coinfección VIH/VHB	35
2.3.1. Epidemiología	35
2.3.2. Historia natural	37
2.4. Coinfección VIH/VHC	38
2.4.1. Epidemiología	38
2.4.2. Historia natural	45
2.5. Triple infección VIH/VHB/VHC	47
3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	48
4. MATERIAL Y MÉTODOS	53
4.1. Diseño del estudio	55
4.2. Población de estudio y recogida de datos	55
4.3. Definición de variables	59
4.4. Análisis estadístico	60
4.5. Consideraciones éticas	61

5. RESULTADOS	62
5.1. Prevalencia de la coinfección en la población de referencia (área sanitaria IV)	64
5.1.1. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHC	64
5.1.2. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHB	65
5.2. Prevalencia y factores de riesgo de coinfección en los pacientes atendidos en la consulta de infección por VIH	67
5.2.1. Características generales de la población de estudio	67
5.2.2. Prevalencia de coinfección VIH/VHC	74
5.2.3. Prevalencia de coinfección VIH/VHB	75
5.2.4. Prevalencia de triple infección VIH/VHB/VHC	77
5.2.5. Factores de riesgo para la coinfección VHC/VIH	77
5.2.6. Factores de riesgo para la coinfección VHB/VIH	81
5.3. Evaluación del potencial impacto del tratamiento frente al VHC y la carga viral comunitaria de VHC en la evolución de su prevalencia en pacientes infectados por el VIH	85
5.4. Dinámica poblacional	87
5.5. Impacto clínico de la coinfección por VHC y VHB: morbilidad por hepatopatía crónica terminal.	89
6. DISCUSIÓN	101
6.1. Prevalencia de la coinfección en la población de referencia (área sanitaria IV)	103
6.1.1. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHC	103
6.1.2. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHB	104
6.2. Prevalencia y factores de riesgo de coinfección en los pacientes atendidos en la consulta de infección por VIH	105
6.2.1. Características generales de la población de estudio	105
6.2.2. Prevalencia de coinfección VIH/VHC	106
6.2.3. Prevalencia de coinfección VIH/VHB	109
6.2.4. Prevalencia de triple infección VIH/VHB/VHC	110
6.2.5. Factores de riesgo para la coinfección VHC/VIH	111
6.2.6. Factores de riesgo para la coinfección VHB/VIH	113
6.3. Evaluación del potencial impacto del tratamiento frente al VHC y la carga viral comunitaria de VHC en la evolución de su prevalencia en pacientes infectados por el VIH	114
6.4. Dinámica poblacional	116

6.5. Impacto clínico de la coinfección por VHC y VHB: morbilidad por hepatopatía crónica terminal.	117
6.6. Limitaciones del estudio	121
7. CONCLUSIONES	123
8. BIBLIOGRAFÍA	127

1. RESUMEN

Introducción. En los últimos años se han producido cambios significativos en los aspectos epidemiológicos y clínicos de la coinfección por VHB/VIH y VHC/VIH. Mientras la infección por el VHC parece permanecer estable en los UDVP, se han descrito casos de infección aguda por VHC en el grupo de riesgo de HSH (hombres que tienen sexo con hombres) en forma de brotes, que pueden reflejar microepidemias en un subgrupo concreto o bien corresponder a la punta del iceberg de un verdadero aumento de la transmisión en HSH VIH positivos.

Objetivo principal. Determinar la prevalencia seriada de la coinfección VIH/VHC y VIH/VHB entre los pacientes atendidos en un hospital terciario de Madrid, globalmente y según la práctica de riesgo para la adquisición de la infección por VIH.

Objetivos secundarios. Analizar los factores de riesgo para la coinfección VHC/VIH y VHB/VIH. Evaluar, en particular, el potencial impacto del tratamiento frente al VHC en la evolución de su prevalencia. Analizar la evolución de la mortalidad y otras repercusiones clínicas significativas.

Material y métodos. Estudio observacional de prevalencia puntual (se utilizaron las 216.692 muestras de serología de VHC y 204.497 de antígeno Australia del área IV procesadas por Microbiología) y estudio de cohorte prospectivo para evaluar la prevalencia de coinfección VIH/VHC y VIH/VHB, y los factores de riesgo por análisis de regresión logística en los 676 pacientes VIH positivos atendidos en nuestro hospital del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2013 e incluidos en CoRIS. Además examinamos la tendencia en tratamiento antiVHC y la carga viral comunitaria de VHC.

Resultados. La prevalencia global de coinfección VIH/VHC descendió del 25,3% en 2004-05 al 16% en 2012-2013 ($p<0.05$), sin cambios significativos según la práctica de riesgo para adquisición de la infección por VIH (heterosexual del 8,91 al 4,17%, HSH del 5,45 al

5,26%, UDVP del 85,72 al 100%). Se obtuvo descenso de la prevalencia de coinfección VIH/VHB del 6,31% en 2004-2005 al 4,32% en 2012-2013 ($p=0.386$), sin cambios significativos según la práctica de riesgo (UDVP del 8,57% al 0%, heterosexuales del 8,92 al 0%, y HSH del 3,63 al 7,01%). Se evidenció baja prevalencia de triple infección (0,59%). Los factores de riesgo más asociados a coinfección con VHC fueron categoría de transmisión (ADVP, OR 75,7), década de nacimiento (>1980 *versus* <1960 , OR 0,07), (1971-80 *versus* <1960 , OR 0,18) y nivel de estudios (secundarios o universitarios *versus* ninguno/primario, OR 0,66). El único factor de riesgo relacionado con coinfección VIH/VHB fue la carga viral del VIH (OR 1,74). Durante el mismo periodo, la prevalencia de coinfección VIH/VHC y VIH/VHB también disminuyó en la población de referencia (área sanitaria IV) y no se observó relación con los tratamientos frente al VHC ni la carga viral poblacional. El número de descompensaciones hepáticas en los 10 años fue de 263 casos, con disminución de 61 en 2004-05 a 27 en 2012-13. El VHC estuvo implicado en más del 95% de los casos de enfermedad hepática avanzada. Se produjo un aumento de los pacientes trasplantados hepáticos, especialmente en pacientes VIH+ (del 25,9% en 2004-05 al 71,4% en 2012-13), con descenso paralelo de la mortalidad de los pacientes en lista de espera del 74,2% en 2004-05 al 0% en 2012-13. No se observaron diferencias significativas de supervivencia entre pacientes VIH-positivo y VIH-negativo al año (90% *vs* 78%), 3 años (81% *vs* 66%) y 5 años (81% *vs* 60%) tras el trasplante. La mortalidad global descendió del 3,09% en 2004 al 0,73% en 2013 ($p<0,0001$), representando la mortalidad de causa hepática un 23% del global, con estabilidad en el periodo de estudio.

Conclusiones. La prevalencia de coinfección VIH/VHC disminuyó del 2004 al 2013, probablemente por reducción del impacto global de VHC en la población general. Este descenso sólo se observó en el grupo de riesgo para infección por VIH heterosexual, con estabilidad en UDVP y HSH. Se asociaron a coinfección VIH/VHC categoría de transmisión

del VIH (UDVP), nacidos entre 1950 y 1970 y nivel de estudios primario. La prevalencia de coinfección VIH/VHB también experimentó descenso en la última década, sin cambios significativos por grupos de riesgo. El único factor de riesgo asociado fue la carga viral del VIH. No hubo influencias del tratamiento contra el VHC en la evolución de la prevalencia de coinfección. Encontramos descenso de la mortalidad global con estabilidad de la mortalidad de causa hepática y de los episodios de descompensación.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. El virus de la hepatitis B (VHB)

- 2.1.1. Breve introducción histórica y clasificación
- 2.1.2. Epidemiología
- 2.1.3. Historia natural
- 2.1.4. Vías de transmisión

2.2. El virus de la hepatitis C (VHC)

- 2.1.1. Breve introducción histórica y clasificación
- 2.1.2. Epidemiología
- 2.1.3. Historia natural
- 2.1.4. Vías de transmisión

2.3. Coinfección VIH/VHB

- 2.3.1. Epidemiología
- 2.3.2. Historia natural

2.4. Coinfección VIH/VHC

- 2.4.1. Epidemiología
- 2.4.2. Historia natural

2.5. Triple infección VIH/VHB/VHC

2.1. El virus de la hepatitis B

2.1.1. Breve introducción histórica y clasificación

Hipócrates identificó la transmisión de la ictericia por agentes infecciosos alrededor del año 4000 a.C. Los casos más precoces de infección por VHB se atribuyeron a la utilización de vacunas antivirales preparadas a partir de suero humano. Lurman describió en 1885 la aparición de ictericia en el 15% de 1289 trabajadores de astilleros que recibieron la vacuna frente a la viruela preparada a partir de linfa humana [1]. También se identificaron epidemias de hepatitis tras la administración de la vacuna de la fiebre amarilla (la vacuna se estabilizaba con suero humano) [2]. En la primera mitad del siglo XX la creciente utilización de jeringas y agujas contaminadas por pacientes diabéticos y para el tratamiento de infecciones venéreas produjo un aumento importante en la prevalencia de las hepatitis séricas, lo que condujo a la asociación entre hepatitis B y sangre y productos derivados, y a su distinción de las hepatitis infecciosas, producidas por el virus de la hepatitis A (VHA), un miembro de la familia *Picornaviridae* [3, 4]. La primera pista de la etiología viral de la hepatitis de transmisión sanguínea fue la aportada por los estudios de Blumberg, el cual descubrió un antígeno humano en aborígenes australianos conocido como antígeno Australia [5], y que finalmente se relacionó con la hepatitis aguda y se denominó antígeno de superficie del VHB (HBsAg). Este descubrimiento le valió al Dr. Baruch Blumberg el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1976. En 1971, Dane, un microscopista electrónico, visualizó la presencia de partículas subvirales de 22-nm con HBsAg junto a las partículas virales completas de 42-nm en la sangre de los pacientes infectados por el VHB [6].

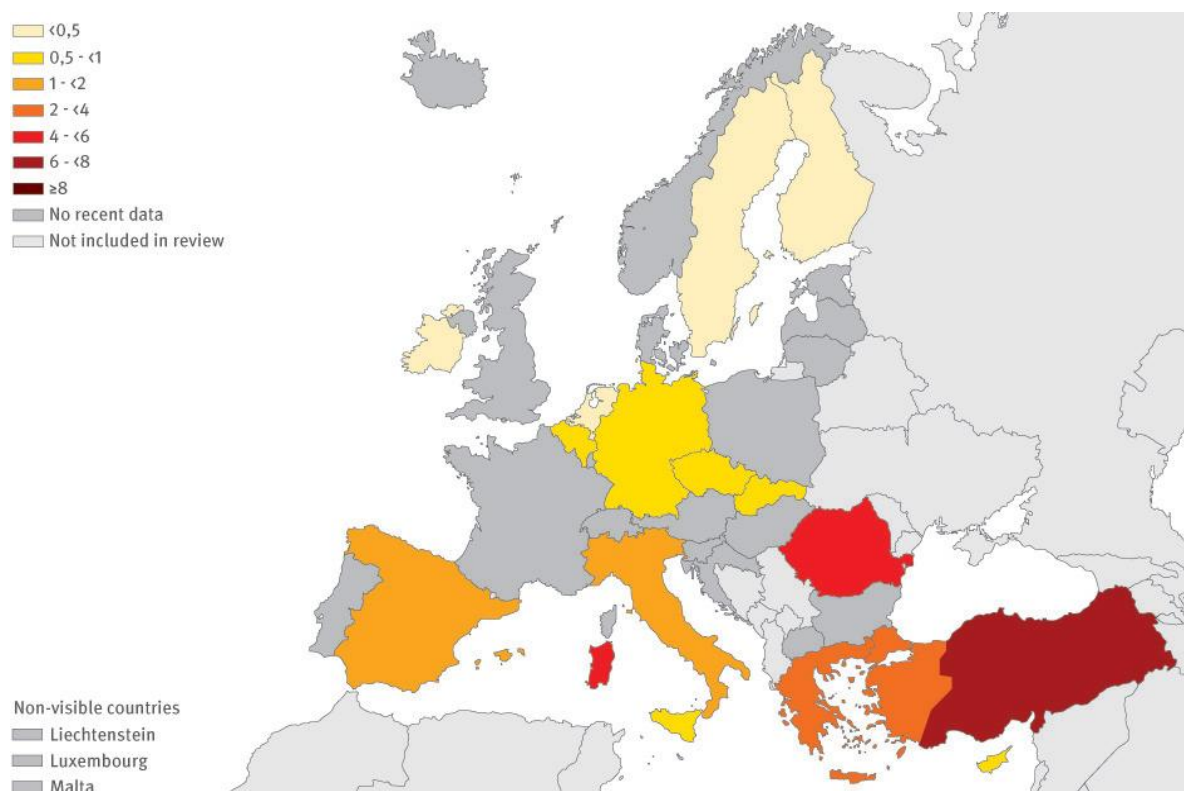
El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN hepatotrópico que pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, género *Orthohepadnavirus* [7]. Los miembros de esta familia infectan células hepáticas preferentemente pero pueden encontrarse pequeñas cantidades de virus en riñón, páncreas y células mononucleares.

2.1.2. Epidemiología

La prevalencia de los portadores del virus de la hepatitis B (VHB) varía ampliamente, y es inversamente proporcional a la edad de adquisición de la infección. Se estima que el número global de portadores crónicos en todo el mundo es superior a 400 millones. Entre 500 000 y 700 000 personas mueren cada año debido a las consecuencias crónicas o agudas de la infección por VHB. Las tasas de prevalencia global oscilan desde las áreas de baja prevalencia de 0,1 a 2% (Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental, Australia y Nueva Zelanda), a áreas con prevalencia intermedia del 2 al 7% (Japón, Asia Central, Israel, Mediterráneo, Europa Meridional y Europa del Este, y América Central y América del Sur), a áreas con seroprevalencia superior al 8% (Sudeste asiático, China, Oriente Medio excepto Israel, Haití y República Dominicana, y África) (**figura 1**) [8].

La prevalencia global europea oscila del 0,1 al 7% (**figura 2**) [9]. El número de casos de nuevo diagnóstico de infección (aguda o crónica) por VHB en 27 países europeos (UE y AEE, Área Económica Europea) por cada 100 000 habitantes ha disminuido de 6,7 a 3,5 desde 1995 a 2011 [11]. En 2011 se documentaron 17 276 casos nuevos (sin datos de Bélgica ni Liechtenstein), de los cuales 2832 (16%) correspondían a infecciones agudas, 11705 (68%) a crónicas, y el 16% restante era de cronología desconocida. La proporción hombre-mujer varía entre países pero de manera global se acerca a 1,5:1, con una tasa de 4,1 por 100 000 habitantes en varones y de 2,7 en mujeres. El grupo de edad con más casos en 2011 fue el de 25 a 34 años, con el 32,9% de todas las infecciones por VHB, y tasas de incidencia de 8,8 casos por 100 000 habitantes en varones y de 7,7 en mujeres. La vía de transmisión más frecuente en los países europeos en el caso de infección aguda es la heterosexual (23,4%), seguida de la nosocomial (23,2%), inyección de drogas por vía parenteral (13,4%) y la homosexual (10,4%). En el caso de infección crónica, la vía más frecuente es la transmisión materno-filial (67%) [12].

Figura 2. Prevalencia europea de la antigenemia de superficie del VHB. *European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010 [9].*



La prevalencia de VHB entre los donantes de sangre (primera vez) en Europa varía entre el 0,0 y el 5,2%, siendo para la mayoría de países una prevalencia inferior a la de la población general (**figura 3**) [9]. Entre las mujeres embarazadas la prevalencia oscila del 0,1 al 4,4%, mayor que la de la población general en la mayoría de países europeos, excepto en Cataluña, la región europea con menor prevalencia entre mujeres embarazadas (0,1%) en 2004, inferior a la de la población general (0,7%), por tener tasa de marcadores de vacunación en torno al 16% en comparación con el 8% de la población general.

La prevalencia estimada de antigenemia de superficie del VHB en la población inmigrante se sitúa por encima de la prevalencia de la población general en todos los países europeos, con tasas que oscilan del 5,7 al 9,3%. En cuanto a los pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) la prevalencia varía enormemente según el país, del 0,0% en Bélgica al 11,6% en Bulgaria. Los datos de prevalencia del antígeno de superficie en varones homosexuales son variables: 4,8% en EEUU [8], 4% en una clínica de enfermedades de transmisión sexual en Gothenburg (Suecia, 1993 a 1997) y <1% en Escocia (1993-2003) [9].

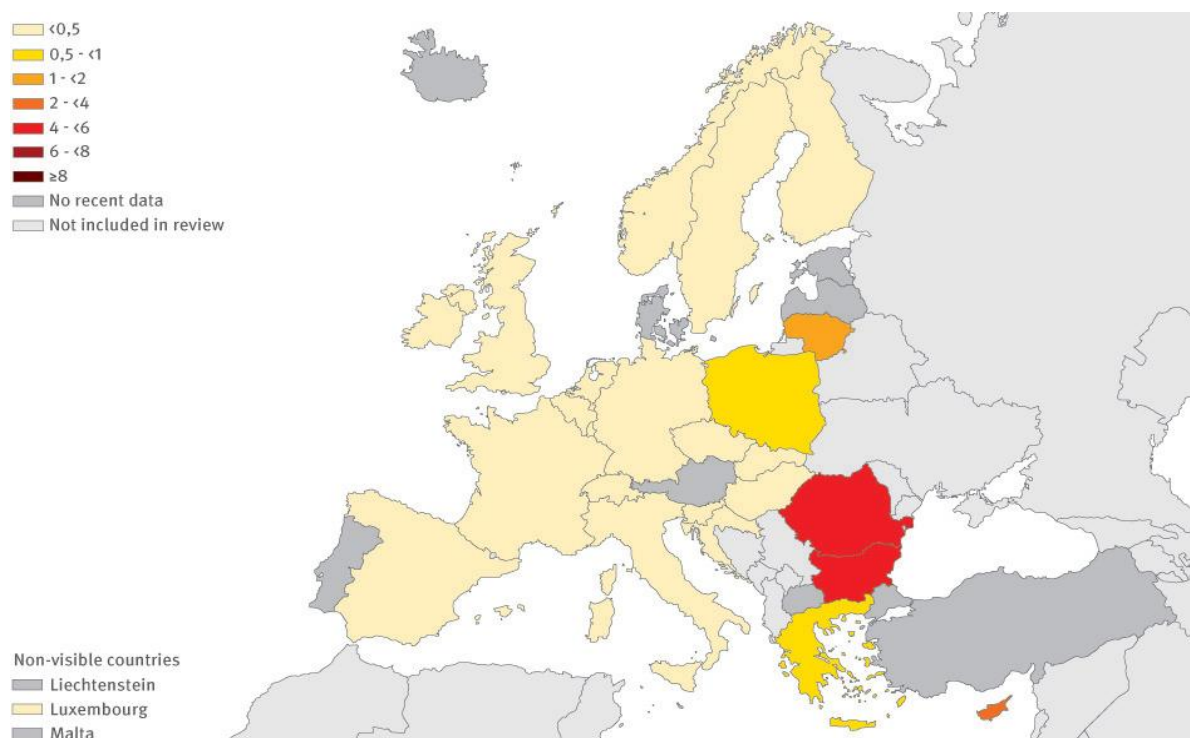
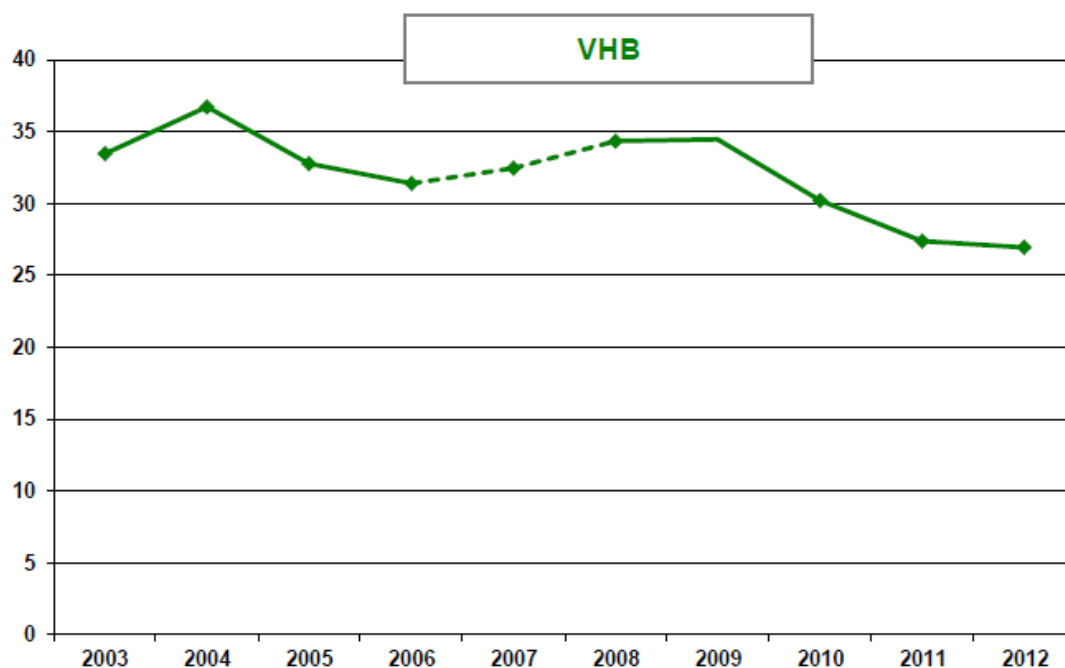


Figura 4. Transmisión de VHB por 100 000 donaciones en España (NAT). Media nacional (2003-2012).

El número de donaciones se mantiene estable en torno a 1 800 000 donaciones/año. En 2007 se produjo una deficiencia en la recogida de datos de laboratorio. Por ello, se representa en cursiva la posible tendencia real de los marcadores [13].



La epidemiología del VHB está cambiando gracias a la adopción de programas de vacunación universal por muchos países. Por ejemplo, En Estados Unidos el número estimado de nuevas infecciones por año disminuyó de 275 000 en 1980 hasta 46 000 en 2006 tras adoptar medidas de vacunación universal en todos los niños a partir de 1991 [8]. La incidencia de infecciones agudas por VHB parece disminuir en la actualidad en Europa gracias a los programas de vacunación. El aumento en el número de casos y las tasas de infección crónica refleja el aumento de realización de pruebas diagnósticas y los cambios migratorios [12].

2.1.3. Historia natural

Se han identificado 3 fases en la infección crónica por el VHB: la fase de tolerancia inmune, la fase de inmunidad activa, y la fase de hepatitis B inactiva (portador inactivo) [14].

1. La fase de tolerancia inmune se observa casi exclusivamente en niños que se infectan al nacer de madres con el HBeAg positivo y que tienen niveles elevados de ADN-VHB en plasma. El VHB no es patógeno en estas condiciones a pesar de tener el HBeAg positivo. Tienen niveles elevados de ADN-VHB por encima de 20 000 UI/ml, transaminasas normales y en la biopsia hepática una inflamación mínima o ausente. Esta fase puede durar hasta la edad adulta, aunque la mayoría de los individuos pasan a la fase de inmunidad activa durante la infancia.
2. Fase de inmunidad activa: el sistema inmunológico reconoce al VHB como un intruso e intenta erradicar el virus, pero la respuesta citotóxica es débil. Esta fase se caracteriza por niveles de ALT elevados o fluctuantes, ADN-VHB >2000 IU/mL (generalmente >20,000 UI/ml), e inflamación hepática activa. Tras unos cuantos años en esta fase, la mayoría de las personas desarrollan hepatitis crónica HBeAg-positiva, que puede acompañarse de fibrosis hepática.
3. Fase de portador inactivo. En algún momento, la mayoría de los pacientes perderán el HBeAg y seroconvertirán espontáneamente a anti-HBe. Tras esta seroconversión puede reaparecer una fase de inmunidad activa con inflamación hepática persistente, y a veces una situación de inmunidad activa alternante, con HBe Ag cambiante.

Existen varios factores que aumentan la probabilidad de desarrollar daño hepático y carcinoma hepatocelular (CHC) en la infección crónica por VHB [14].

1. El mayor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas (cirrosis o CHC) tiene lugar durante las fases de inmunidad activa. Se correlaciona de forma directa con los niveles de ADN del VHB y es más acusado con determinados genotipos y mutaciones (precore) del virus. Se han identificado 8 genotipos del VHB (A-H), y múltiples subgenotipos. El genotipo A se encuentra en África sub-Sahariana (A1) norte de Europa y Estados Unidos (A2). El genotipo A1 se asocia con CHC en varones jóvenes, a menudo sin cirrosis, mientras que el A2 se asocia con cirrosis y CHC en personas mayores. Los genotipos B y C se encuentran en Oriente, Sudeste asiático y Pacífico. El genotipo C se asocia a una enfermedad más agresiva (mayores porcentajes de carcinoma y cirrosis). El genotipo D aparece en los países mediterráneos, Europa del este, Oriente Medio e India y se asocia con hepatitis crónica antiHBe positiva. El mutante precore, se encuentra con frecuencia en los pacientes con hepatitis crónica anti-HBe positiva, también se puede encontrar en pacientes con ese anticuerpo pero inactivos.
2. Coinfecciones: la coinfección con el virus C de la hepatitis aumenta el riesgo de cirrosis y especialmente de CHC. La coinfección con el virus delta también aumenta el riesgo de cirrosis, aunque no existe absoluta concordancia en los resultados de diferentes estudios, ya que en algunos se demuestra que en los pacientes VIH/VHB positivos aumenta las probabilidades de negativización del HBsAg e incluso de normalización de la histología hepática. Probablemente el VHD es capaz de inducir inmunológicamente la eliminación de las células infectadas durante la fase replicativa de la infección crónica por el VHB. Así mismo la coinfección con el VIH se asocia con inflamación más grave.

3. Otros factores de riesgo para el desarrollo de CHC en estos pacientes son: sexo varón, edad más avanzada e historia familiar de CHC.

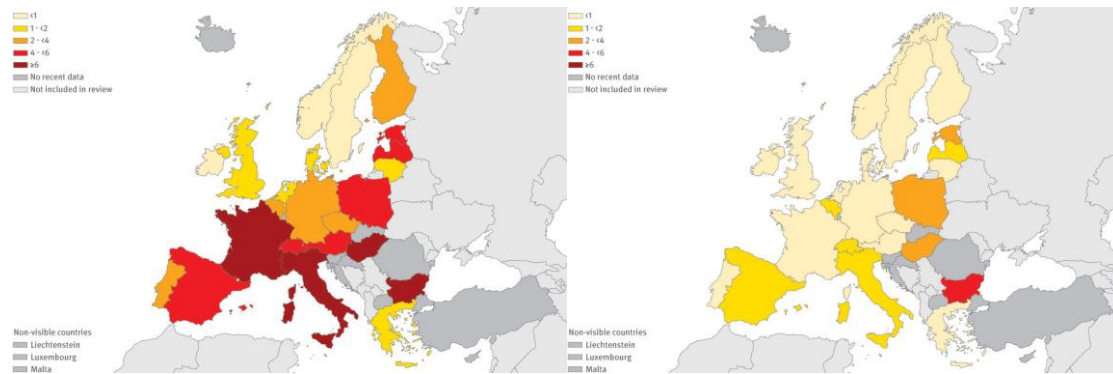
A pesar del aumento de incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) asociado al virus de la hepatitis C (VHC) en Japón y en el hemisferio Occidental, la infección crónica por VHB continúa siendo la causa más importante de hepatocarcinoma en el mundo entero [8]. El intervalo entre la adquisición de la infección y el desarrollo de CHC es de varias décadas (promedio de 30 años). El CHC es el quinto cáncer más frecuente en el mundo (500 000 casos nuevos al año). La incidencia de CHC varía según las regiones y según diferentes grupos étnicos. Ocurre de manera frecuente en áreas endémicas para infección por VHB (África subsahariana y Sudeste asiático) donde los portadores de VHB tienen un riesgo 100 veces mayor de desarrollar CHC. En Europa Occidental y Norteamérica el CHC es poco frecuente y supone del 0,1 al 0,5% de los casos de hepatitis crónicas. Un informe de Taiwan revela un descenso muy marcado de la incidencia de CHC en la población coincidiendo con la vacunación masiva frente al VHB. En Asia el CHC se ha asociado a elevado índice de masa corporal, niveles altos de DNA viral y genotipo C [8].

En Europa [9], la mortalidad anual asociada a CHC varía, en mujeres, del 0,27 por cada 100 000 habitantes de Suecia al 5,35 de Bulgaria y, en hombres, del 0,68 por cada 100 000 de Suecia al 8,3 de Bulgaria. La mortalidad en Europa asociada a CHC es inferior en los países del Oeste y Norte que en los del Sur y Este tanto para hombres como para mujeres (**figura 1**).

Figura 1. Mortalidad relacionada con carcinoma hepatocelular por 100 000 habitantes. *European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010 [9].*

Figura 1a. En varones.

Figura 1b. En mujeres.



2.1.4. Vías de transmisión

El VHB replica a mayores tasas en la sangre (de 10^8 a 10^9 viriones/mL), sobre todo durante la fase aguda de la enfermedad. Cualquier exposición parenteral o mucosa a sangre infectada representa un riesgo potencial para la adquisición de hepatitis B, y supone una vía de transmisión 100 veces más eficiente en comparación con la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tras exposición con aguja contaminada [8].

El VHB también se encuentra en otros fluidos corporales incluyendo semen, saliva, secreciones cervicales y leucocitos, y puede sobrevivir en superficies del medio ambiente durante largos periodos de tiempo. Las principales vías de transmisión son: nacimiento de una madre infectada; contacto sexual con una persona infectada; compartir agujas, jeringuillas y otros componentes para la inyección de drogas; y pinchazo o herida accidentales con material afilado [15].

Las personas con mayor riesgo de adquirir infección por VHB son: adictos a drogas por vía parenteral; hombres y mujeres heterosexuales y hombres homosexuales con múltiples parejas sexuales; contactos domésticos/familiares y parejas sexuales de portadores de VHB; niños nacidos de madres infectadas; personal y pacientes de centros de cuidados para personas discapacitadas; receptores de productos derivados de plasma (incluyendo pacientes con déficit congénito de factores de la coagulación); pacientes en hemodiálisis; trabajadores de la salud y de seguridad pública que tengan contacto con sangre; y personas nacidas en áreas de alta endemicidad y sus hijos [8].

2.2. El virus de la hepatitis C

2.2.1. Breve introducción histórica y clasificación

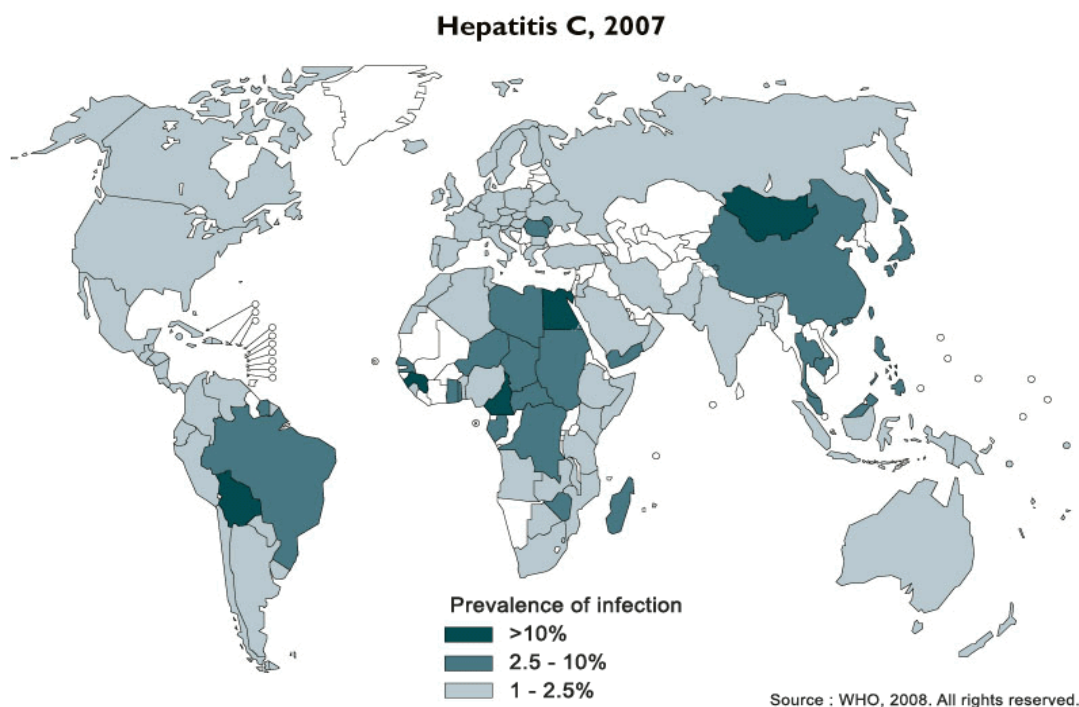
Cuando se desarrollaron las pruebas serológicas para diagnosticar las infecciones producidas por el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis B (VHB) a partir de 1970 quedó patente que la mayoría de las hepatitis asociadas a transfusiones eran producidas por otro agente, acuñándose el término hepatitis no-A no-B [4,16]. Estudios en chimpancés confirmaron que la hepatitis no-A no-B se transmitía a través de la sangre y se debía a un virus de envoltura lipídica y de tamaño relativamente pequeño [17, 18]. A finales de los años 1980s, el laboratorio de Michael Houghton en *Chiron Corporation* y el laboratorio de Daniel Bradley en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), identificaron un antígeno viral asociado a la hepatitis no-A no-B y lo denominaron virus de la hepatitis C (VHC) [19]. Este descubrimiento condujo a la clonación molecular del genoma viral completo y al hallazgo de su tendencia a la cronificación y su fuerte asociación con hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC).

El VHC es un virus ARN de cadena sencilla positiva, con envoltura, esférico, de 55 nm de diámetro. Su estructura, organización del genoma y ciclo replicativo le clasifican como miembro de la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*. Géneros relacionados incluyen el género *Flavivirus* (virus de la gripe amarilla, virus del Dengue) y el género *Pestivirus* (virus de la diarrea viral bovina y virus de la fiebre porcina) [20].

2.2.2. Epidemiología

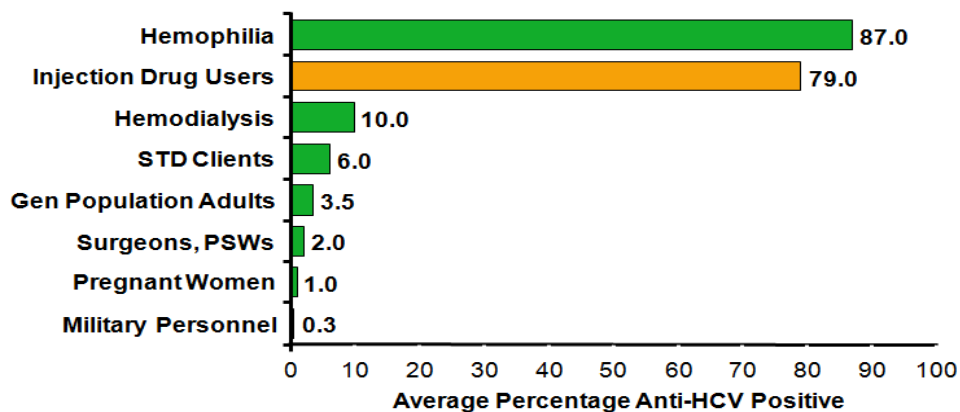
Entre 140 y 170 millones de personas en el mundo presentan infección crónica por VHC (lo que supone el 3% de la población mundial), con 3-4 millones de nuevos infectados al año. Se producen 350 000 muertes relacionadas con enfermedades hepáticas asociadas a VHC cada año [21]. En países desarrollados la prevalencia del VHC suele ser del 1 al 2% en la población general e inferior al 0,5% en los donantes de sangre. En EEUU se calculan unos 4.1 millones de infectados por el VHC (1,6%) con 12 000 muertes anuales; la prevalencia en este país es mayor en personas de bajo nivel socioeconómico y en aquéllos nacidos entre 1945 y 1964 [20]. La prevalencia en África es incluso superior a la del VHB, llegando a alcanzar en algunas zonas el 10%. En Latinoamérica y El Caribe se estima que existen de 7 a 9 millones de personas con anticuerpos contra el VHC. En el área del Mediterráneo Este se estima que 800 000 personas adquieren la infección por VHC al año, con una prevalencia del 1 al 4,6% (unos 17 millones de infectados crónicos), aunque llega hasta el 20% en países como Egipto y Pakistán. En Europa existen 9 millones de infectados crónicos por VHC, con 86 000 muertes anuales relacionadas. La prevalencia europea varía del 0.4% de Suecia, Alemania y Holanda, al 2-3% de algunos países mediterráneos. En Sudeste asiático se calculan 30 millones de infectados por el VHC, siendo su estatus serológico desconocido para el 75% de ellos [21].

Figura 1. Prevalencia global de VHC. World Health Organization. International Travel and Health. 2008 [10].



La prevalencia de VHC en la población global estadounidense se encuentra en el 1.6%. La prevalencia por grupos seleccionados puede verse en la **figura 2**. Los grupos de mayor riesgo son los hemofílicos y los ADVP sobre todo en los años 80 y principios de los 90, momento a partir del cual se inició el screening sanguíneo del VHC en las transfusiones.

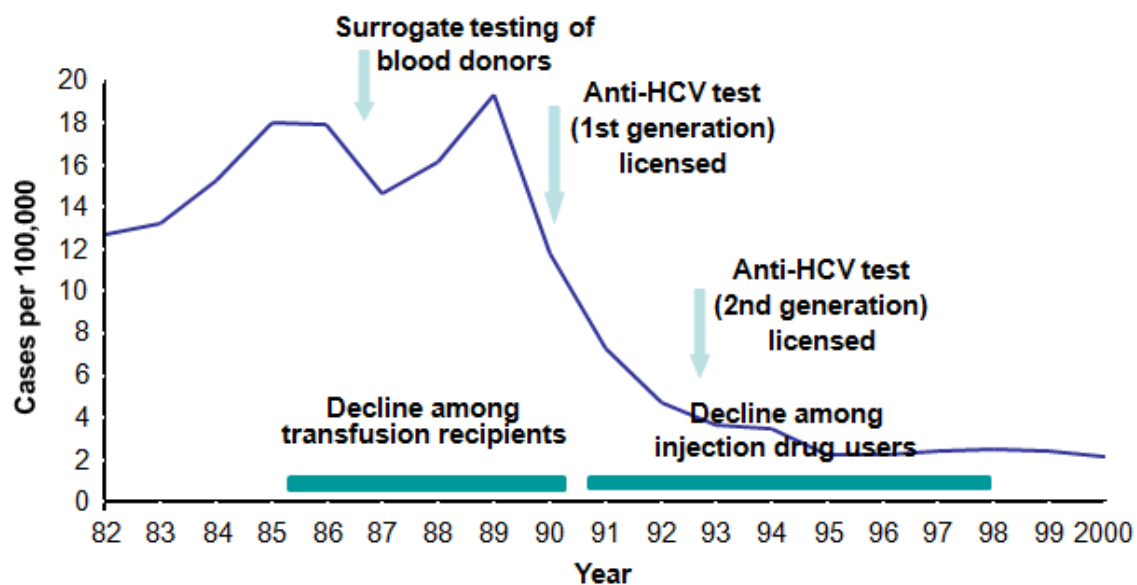
Figura 2. Prevalencia de VHC por grupos en EEUU (2007) [22].



Centers for Disease Control and Prevention.
 Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/101/101_hcv.ppt.
 Accessed April 10, 2007.

En la siguiente figura (**figura 3**) podemos visualizar el descenso de la incidencia de VHC entre los hemofílicos y los ADVP en EEUU tras la introducción de medidas de despistaje de VHC y técnicas de detección del mismo, con un descenso en la incidencia de más del 80% entre 1989 y 1995 [22].

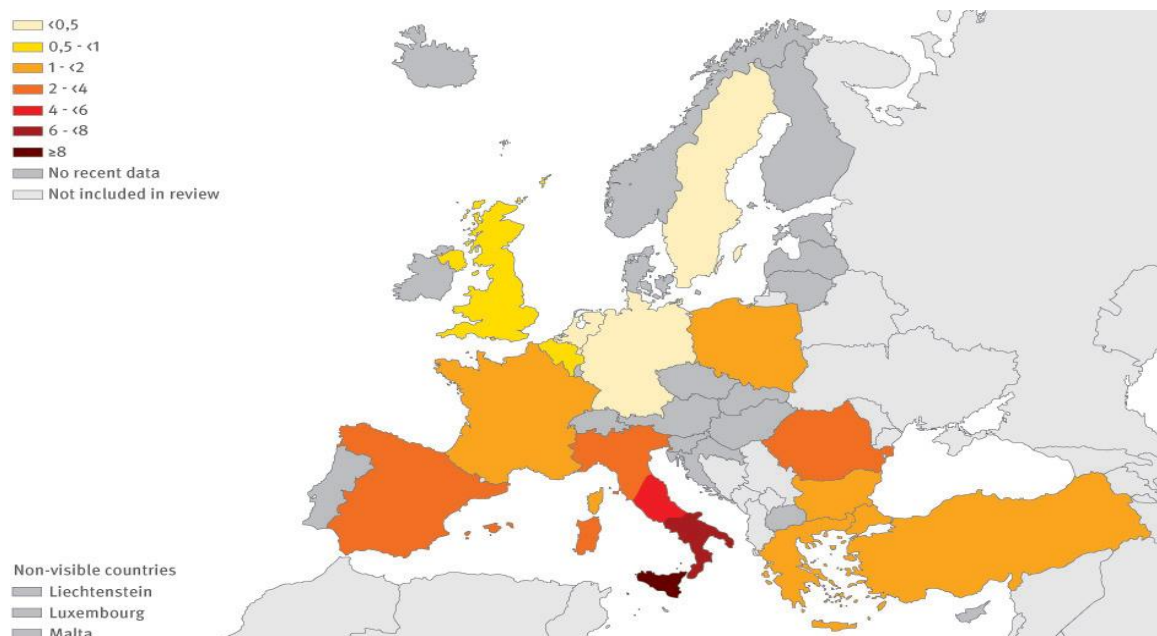
Figura 3. Disminución de la incidencia de infección aguda por VHC en pacientes transfundidos y ADVP [22].



Centers for Disease Control and Prevention. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/101/101_hcv.ppt. Accessed April 10, 2007.

En la **figura 4** podemos ver el mapa con la prevalencia de VHC en la población global europea con cifras actualizadas en 2010.

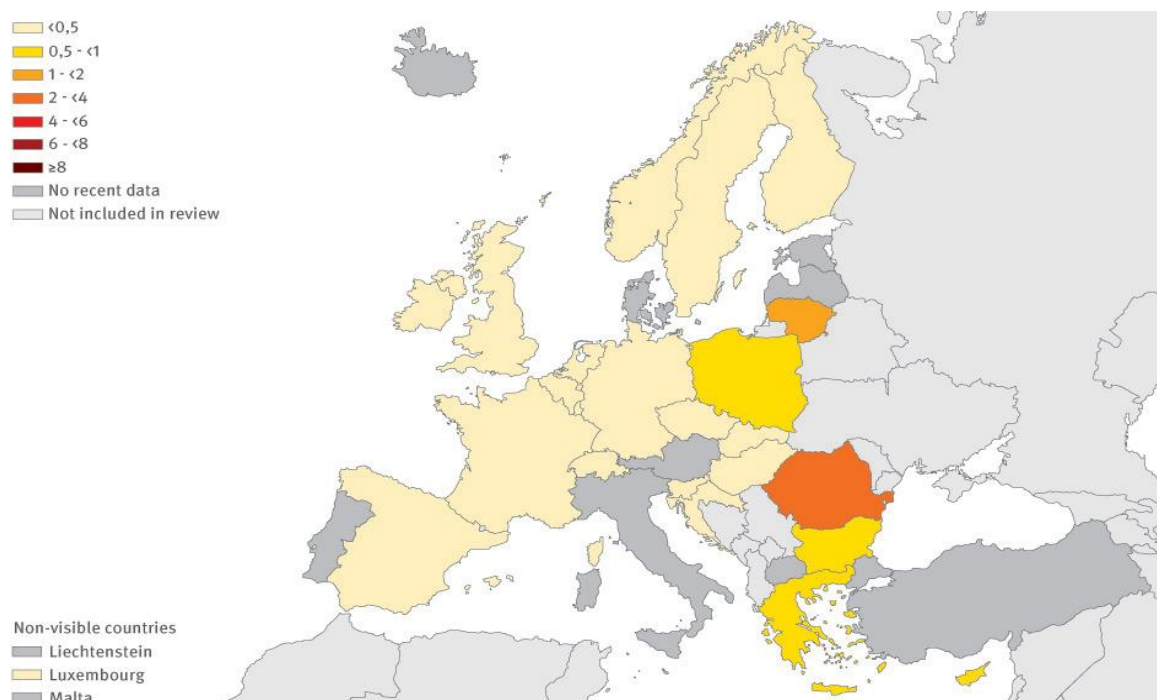
Figura 4. Prevalencia europea de anticuerpos contra el VHC. *European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010* [9].



En 2011 se notificaron 30 373 casos de infección por VHC procedentes de 26 países de la UE/AEE (7,9 por 100 000 habitantes). 440 casos (1,4%) fueron descritos como agudos, 3174 (10,5%) como crónicos, y el restante 80,6% como desconocidos. La proporción hombre-mujer fue 1,9:1. El grupo de edad más afectado fue el de edades comprendidas entre 25 y 34 años, con el 28% de todos los casos, y una incidencia de 21,5 por 100 000 hombres y 10,3 por 100 000 mujeres. El mecanismo de transmisión más frecuente fue la utilización de drogas por vía parenteral (78% de todos los casos) tanto en los casos de infección crónica (84%) como en los casos de infección aguda (33%). Entre los casos agudos otras vías importantes de contagio fueron los hombres que tienen sexo con hombres (24,4%) y la transmisión nosocomial (17%) [11].

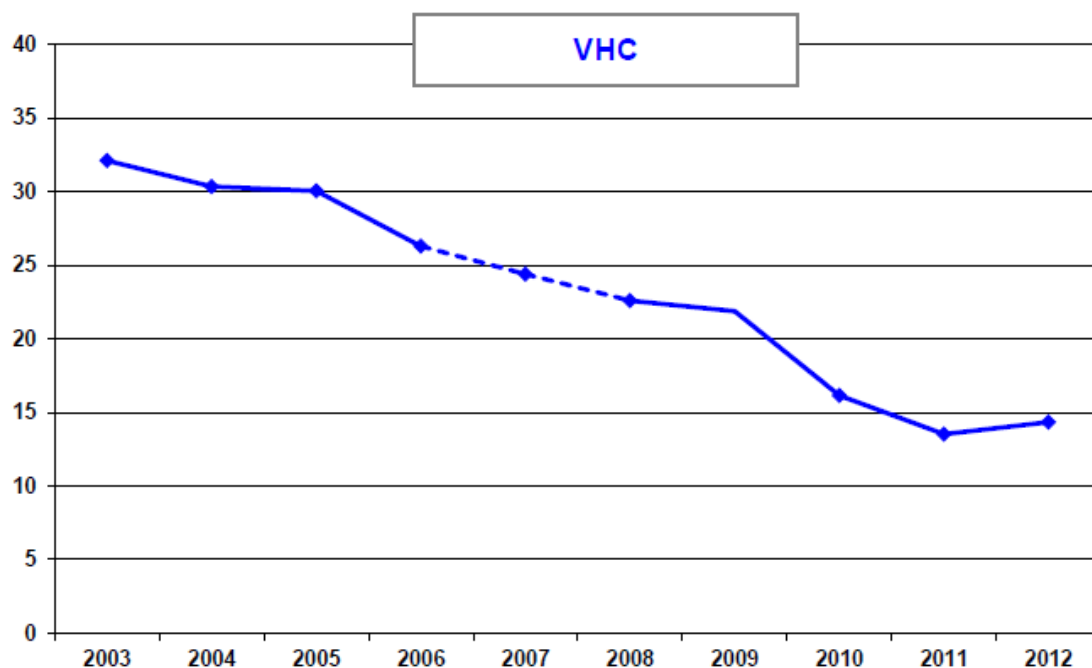
La prevalencia europea en los donantes de sangre que donan por primera vez (**figura 5**) varía del 0,02% al 3,3%, siendo inferior a la prevalencia de la población general [9].

Figura 5. Prevalencia europea de anticuerpos contra el VHC en los donantes de sangre (primera donación). *European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010 [9].*



En España se registraron 1 757 940 donaciones en el año 2012 y continúa la tendencia a la baja de los tres marcadores infecciosos (VIH, VHB y VHC) con un muy ligero incremento del VHC (**figura 6**).

Figura 6. Marcadores virales (VHC) por 100 000 donaciones en España (NAT). Media nacional (2003-2012). El número de donaciones se mantiene estable en torno a 1 800 000 donaciones/año. En 2007 se produjo una deficiencia en la recogida de datos de laboratorio. Por ello, se representa en cursiva la posible tendencia real de los marcadores [13]. Ver también, para hacer comparativos, figura 4 del apartado 2.1.2. Epidemiología del VHB.



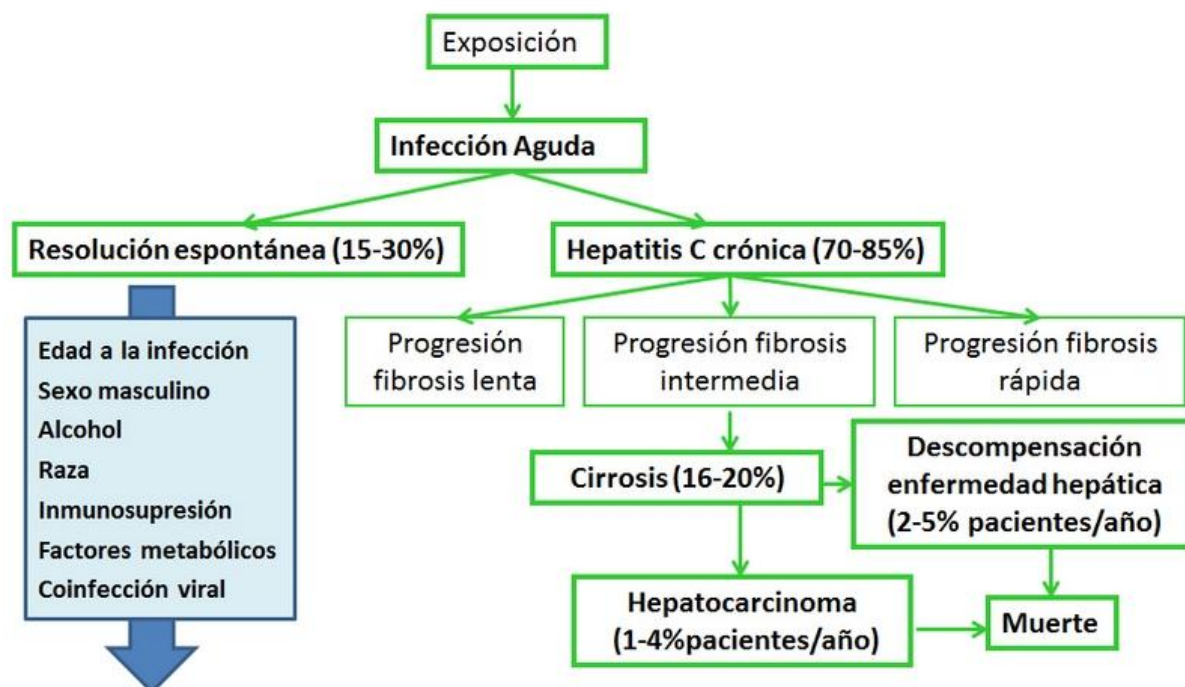
La prevalencia de VHC en mujeres embarazadas oscila del 0 al 1,7%, siendo menor que la de la población general, debido a que la prevalencia aumenta con la edad, observándose las tasas más altas por encima de los 55 años. En el grupo de inmigrantes existen grandes diferencias entre países, con cifras que varían del 0 al 23,4%. En todos los países europeos, excepto en Italia, la prevalencia de anticuerpos (acs) contra el VHC en inmigrantes es mayor que la de la población general.

La prevalencia global de RNA VHC y/o acs anti VHC en los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) europeos de la publicación de Roy llega al 71%, cifra muy superior a la del antígeno Australia del VHB en este grupo de pacientes. Los factores de riesgo son mayor edad, mayor tiempo de consumo de drogas por esta vía y el reclutamiento penitenciario. En cuanto al grupo de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), la prevalencia varía del 1,3% de Holanda al 2,9% de Croacia en 2006 [9]. Una revisión sistemática reciente de Yaphe [23] (de enero de 2000 a mayo de 2012) apunta que la incidencia de hepatitis aguda por VHC en homo/bisexuales VIH negativos se encuentra en torno al 1,5 por 1000 personas-año (4 veces inferior a la hallada en el mismo grupo pero con serología positiva para VIH).

2.2.3. Historia natural

A pesar de que la infección por el VHC conduce a inflamación hepática y esteatosis, la principal consecuencia patológica de su infección persistente es el desarrollo de fibrosis hepática, que puede progresar a cirrosis y a riesgo aumentado de hepatocarcinoma. Estas complicaciones a largo plazo suelen ocurrir 20 años después del inicio de la infección, aunque esta progresión puede ser más rápida [20]. Se estima que solo entre el 15-30% de los sujetos que tienen contacto con el VHC logran aclararlo espontáneamente. En el resto, la infección cronifica y progresará durante décadas, hasta que un 15-20% evolucionan a cirrosis hepática. Una vez establecida la cirrosis hepática, la probabilidad acumulada de presentar un episodio de descompensación clínica (ascitis, hemorragia digestiva alta secundaria a varices, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática) durante el primer año de evolución es del 5% y aumenta con la progresión de la enfermedad, alcanzando valores del 30% a los 10 años. El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (CHC) oscila entre 1-4% pacientes/año [24].

Figura 1. Historia natural de la hepatitis C. Cordero-Ruiz P, Carmona-Soria I, Caunedo-Álvarez A, Herrerías-Gutiérrez J.M, Vilches-Arenas A. Impacto del tratamiento combinado en la historia natural de la hepatitis C. RAPD ONLINE Vol. 36. Nº 2. Marzo – Abril 2013 [24].



La progresión de la fibrosis no es lineal a lo largo del tiempo, pudiendo estar acelerado este proceso por numerosos factores exógenos [24]. Los principales factores asociados a progresión a cirrosis en pacientes infectados por el VHC son [20]: consumo de alcohol superior a 20g/d (consumo de 50 a 125g/d aumenta el riesgo de cirrosis 100 veces), coinfección por el VIH, coinfección por el VHB, esquistosomiasis (en Egipto), mayor duración de la infección por el VHC, y mayor nivel de ARN de VHC en plasma o suero. HLA B54 se correlaciona con aumento de riesgo de progresión a cirrosis mientras que DRB1*0301 se asocia a menor progresión de la enfermedad hepática.

2.2.4. Vías de transmisión

Podemos encontrar RNA de VHC en sangre (suero y plasma), saliva, lágrimas, fluido seminal, líquido ascítico y líquido cefalorraquídeo de las personas infectadas. La sangre contaminada es infectiva al ser inoculada por vía intravenosa (por ejemplo, en una transfusión). Pero hay muy poca información sobre la potencial capacidad infectiva de los fluidos corporales con RNA de VHC. Incluso no está claro si otras células diferentes a los hepatocitos pueden ser infectadas [19]. La principal vía de transmisión es compartir agujas, jeringuillas y otros componentes para la inyección de drogas. Otras vías, menos frecuentes, son: contacto sexual con una persona infectada; nacimiento a partir de una madre infectada; y pinchazo o herida accidentales con material afilado [15].

Las personas con más riesgo de adquirir infección por VHC son: los nacidos entre 1945 y 1965 (en EEUU); personas con historia actual o previa de adicción a drogas por vía parenteral (aunque haya sido una sola vez o hace muchos años); aquéllos que recibieron concentrados de factores de la coagulación antes de 1987; receptores de transfusión de sangre o trasplante de órganos antes de 1992; pacientes en hemodiálisis; pacientes VIH positivos; personas con múltiples parejas sexuales; hombres que tienen sexo con hombres con prácticas de riesgo (sexo traumático no protegido, consumo de drogas, juguetes sexuales, orgías); trabajadores sanitarios con exposición accidental; hijos de madres infectadas (la serología no debe practicarse antes del mes 18 tras el nacimiento); y aquéllos con síntomas o signos de enfermedad hepática (como elevación de las transaminasas) [15].

2.3. Coinfección VHB/VIH

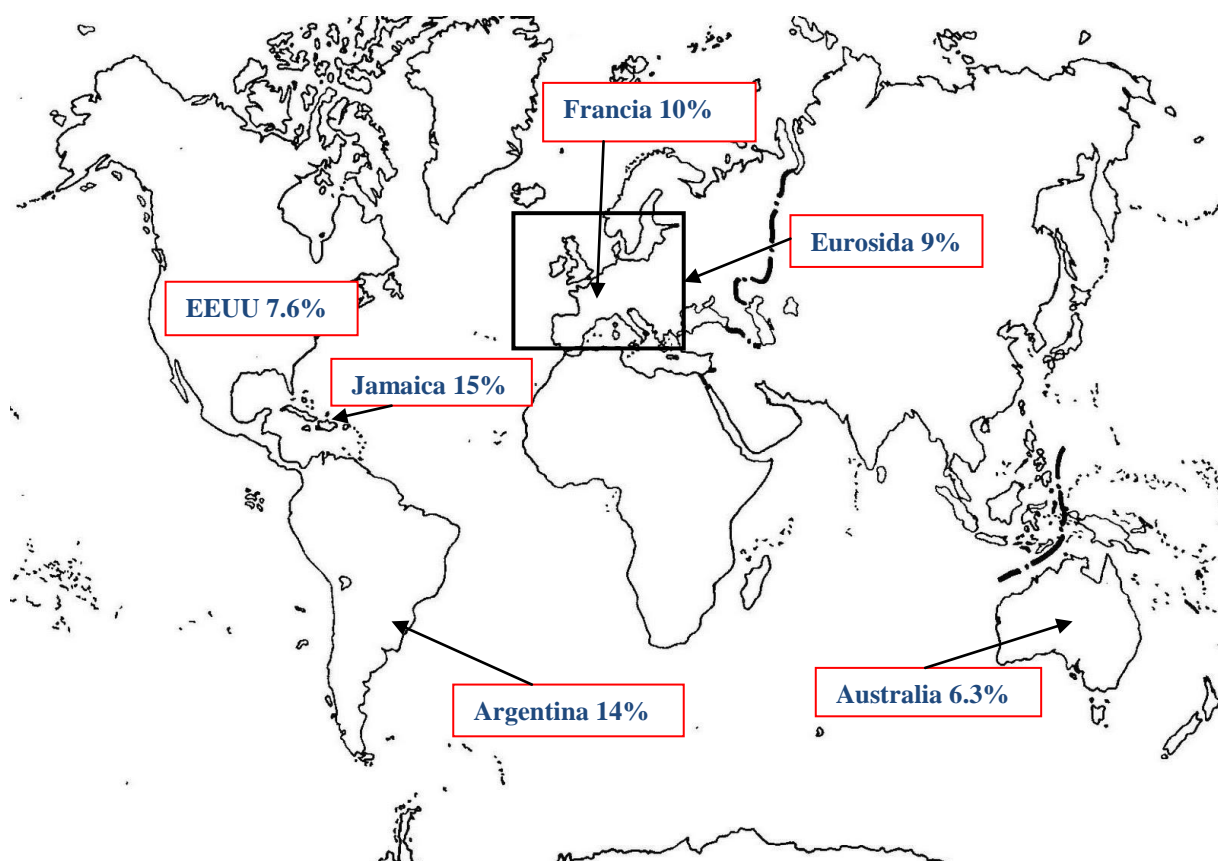
2.3.1. Epidemiología

Debido a vías de transmisión parenteral comunes, VHB y VIH se ven frecuentemente asociados. En un estudio del año 2003 con 16 248 pacientes VIH positivos, la incidencia de infección aguda por VHB fue de 12,2 casos por 1000 personas-año, siendo menor en aquéllos que tomaban tratamiento antirretroviral (TARV) con o sin lamivudina o en los que habían recibido al menos 1 dosis de vacuna frente a VHB [8]. Estimaciones actuales hablan de que un 65% de pacientes infectados por el VIH en EEUU son positivos para algún marcador de infección pasada por VHB y, entre un 6 y un 14%, tienen positividad para el antígeno de superficie de VHB (HBsAg). En áreas de alta endemicidad para VHB, alrededor del 20% de personas VIH positivas están coinfectadas por éste [8]. Un meta-análisis de 22 estudios con 17 664 pacientes publicado en 2011 [25] muestra que la prevalencia de VHC en Europa es superior a la del VHB en pacientes VIH positivos (OR= 4,08; [IC 95% 2,24-7,44, $P<0,00001$]), lo que no ocurre en África ni Asia. Una publicación reciente con datos epidemiológicos de San Francisco [26] recoge casi 32 000 casos de infección por VHB desde 1984, de los cuales el 6,3% está coinfectado por el VIH; para más del 90% de los casos de coinfección VHB/VIH el mecanismo de transmisión fue el de las relaciones sexuales de hombres con otros hombres (HSH). En España, entre el 3% y el 5% de los pacientes infectados por el VIH presentan infección activa por el VHB (HBsAg positivo). Se demuestra infección previa por el VHB (anti-HBc positivo) hasta en el 76% de los pacientes ADVP, tasa 5 veces mayor que en el grupo de transmisión sexual, aunque en los últimos años se ha observado una tendencia decreciente debido a los cambios en la epidemiología del VIH y a la vacunación de las poblaciones de riesgo.

Así, en los datos de la Cohorte RIS (Red de Investigación en SIDA), que abarca 2,954 pacientes que comenzaron seguimiento de la infección por VIH desde 2004 a 2007 en 19 hospitales españoles se ha observado que el 5,3% presentan HBsAg positivo, el 2% tienen el HBeAg positivo, y el 34,5% tienen Anti-HBc positivo, porcentaje bastante menor que el previo de 80%. El genotipo más frecuente es el A como corresponde a nuestra área geográfica [14].

Figura 1. Epidemiología de la coinfección VHB/VIH. Prevalencia HBsAg en pacientes VIH positivos [27].

Adaptado de: Resino, Salvador. *Coinfección VIH/VHB*. Web en línea. Unidad de Infección Viral e Inmunidad del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahoda, Madrid).



2.3.2. Historia natural

Los pacientes con VIH y/o SIDA tienen más probabilidad de desarrollar infección crónica por VHB, mayores tasas de replicación viral (ADN de VHB) y más probabilidad de ser positivos para antígeno e. También tienen con más frecuencia cirrosis en la biopsia hepática, a pesar de que sus niveles de transaminasas séricas son más bajos que en los monoinfectados por VHB, lo que conduce a mayor mortalidad de causa hepática en los pacientes coinfectados [8] y aumento del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma [23]. La presencia de HBsAg en los pacientes infectados por el VIH triplica el riesgo de mortalidad por causa hepática (sin repercusión sobre el desarrollo de SIDA o sobre la mortalidad por esta causa) [14]. En este grupo la mortalidad de causa hepática es mayor con nadir de CD4 más bajos. La disminución de los CD4 en pacientes VIH puede llevar a la reactivación de la enfermedad (hepatitis B) en los pacientes portadores sanos, y a la hepatitis colestásica fibrosante y rápidamente progresiva en otros. Positividad aislada para anticuerpos contra el núcleo, *core* (HBcAc), se encuentra en el 20% de pacientes VIH, pero las tasas de infección oculta en este grupo varían ampliamente del 5 al 90% [8]. Finalmente, la hepatopatía originada por el VHB puede estar implicada en una mayor toxicidad de los antirretrovirales en estos pacientes [14].

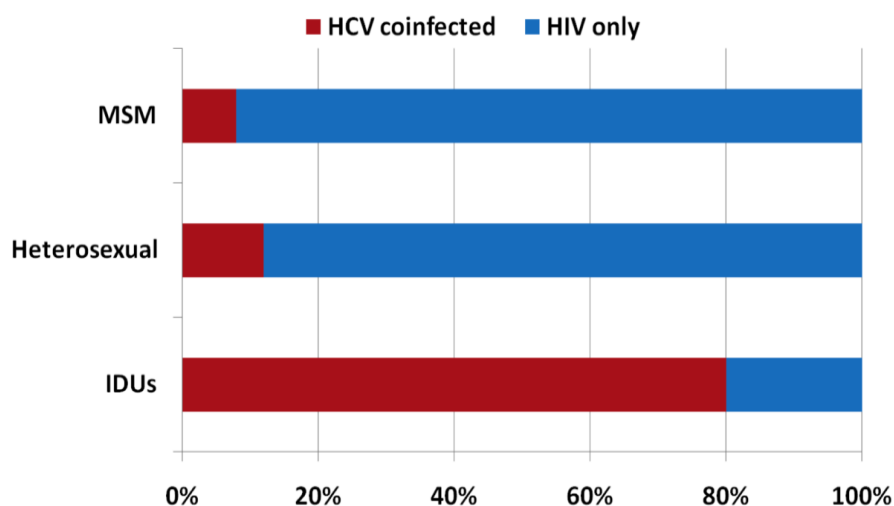
2.4. Coinfección VHC/VIH

2.4.1. Epidemiología

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) la enfermedad hepática asociada al VHC ha aparecido como una causa principal de mortalidad en pacientes infectados por VIH [20]. En el estudio D:A:D, con 23 441 pacientes VIH seguidos de 1999 a 2004, 1246 fallecieron [28]. Las principales causas de mortalidad fueron SIDA (31,1%) y fallo hepático (14,5%). De los que fallecieron por causa hepática, 54,6% tenían viremia de VHC indetectable y la mitad de las muertes de causa hepática ocurrieron en personas con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 200 células por ml.

Debido a vías comunes de transmisión, el VHC se encuentra en pacientes infectados por VIH con mucha más frecuencia que en la población general. En EEUU y Europa del 15 al 30% de la población VIH positiva está coinfectada con VHC. No obstante, la prevalencia de coinfección VIH/VHC varía ampliamente según el mecanismo de transmisión, con tasas del 50 al 95% entre adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) e inferiores al 10% entre varones homosexuales [29].

Figura 1. Prevalencia de coinfección VIH/VHC en grupos de riesgo. La infección por el VHC en ADVP VIH positivos se sitúa en torno al 80%.



29. Sulkowski, Ann Intern Med 2003.

34. Rockstroh, JID 2005.

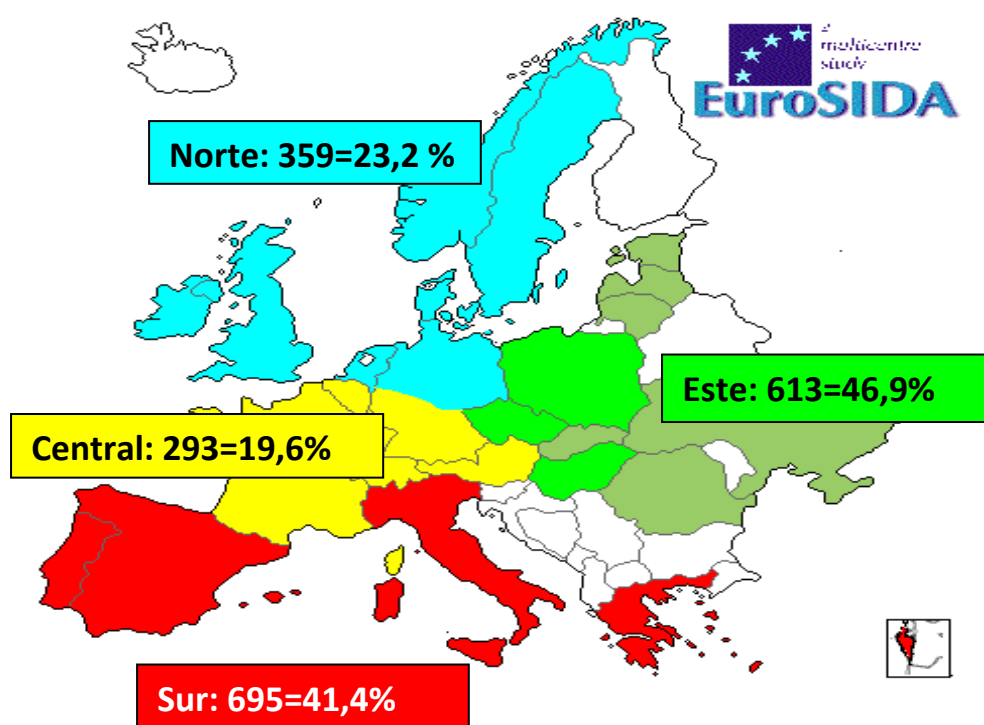
38. Danta, J AIDS 200.

39. Fierer, J Infect Dis 2008.

De manera global existe menor incidencia de infección por VHC tanto en la población general [9,11,12] como en los pacientes infectados por el VIH, debido principalmente a la reducción de incidencia en adictos a drogas por vía parenteral [30, 31]. El cribado sistemático en los bancos de sangre y los programas de educación sanitaria y de dispensación de metadona han contribuido a reducir la aparición de nuevos casos por exposición a sangre contaminada [14]. Añadido a este hecho, el tratamiento anti VHC en los últimos años con interferón pegilado más ribavirina y los nuevos inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, ha visto incrementada su utilización en los pacientes coinfectados VIH/VHC, lo que podría llevar a la erradicación del VHC en los transmisores [32, 33].

En Europa, la prevalencia global de coinfección por el VHC en pacientes VIH positivos se sitúa en torno al 33%.

Figura 2. Prevalencia de hepatitis C en la población VIH positiva europea (1960/5957 pacientes = 33%) [34].



La infección por VIH puede potenciar la transmisión del VHC. Los datos más concluyentes derivan de estudios que comparan la tasa de transmisión perinatal de VHC en niños nacidos de madres coinfectadas VIH/VHC, con aquéllos nacidos de madres infectadas sólo por el VHC. El riesgo de transmisión vertical del VHC en las mujeres coinfectadas por el VIH es entre 2 y 5 veces mayor que en las madres mono infectadas por VHC y se sitúa entre el 5 y el 25% [14]. No se sabe con precisión si la razón para la mayor tasa de transmisión perinatal (y sexual) es la asociación del VIH con mayores niveles de ARN de VHC. Hay algunos estudios que tratan de aclarar si las personas coinfectadas tienen mayor probabilidad de transmitir VHC por relaciones sexuales, aunque dichos pacientes suelen transmitir el VIH a sus parejas con mucha más frecuencia que el VHC [20]. En un estudio realizado en pacientes heterosexuales, se detectó infección por VIH en el 13% de 162 mujeres, que eran parejas sexuales de varones coinfectados (hemofílicos); sin embargo sólo se identificó infección por VHC en el 3% de ellas [35]. También se han identificado casos de transmisión del VHC en homosexuales VIH positivos, con numerosos brotes epidémicos recientes. Browne et al documentaron en 2003 un aumento de la incidencia de casos de hepatitis C en HSH VIH positivos desde 1997, aumentando de 0 hasta casi 7 casos por 1000 pacientes-año en St Stephens Centre, Londres (**figura 3**) [36].

Figura 3. Aumento de los casos de infección aguda por VHC en HSH VIH positivos. Browne RE, *et al.* 2nd IAS 2003; Abstract 972.

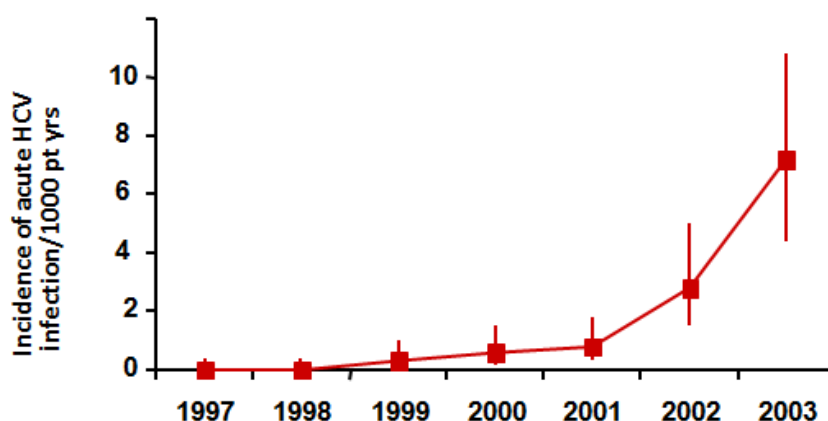


Figura 4. Brotes epidémicos recientes de hepatitis C en varones homosexuales VIH positivos.



1. Giraudon I et al. STI 2007;84:111-116. 2. Ghosn et al. STI 2006; 82: 458-460. 3. Gambotti et al. Euro Surveill 2005; 10: 115-117. 4. Gotz et al. AIDS 2005; 19: 969-974. 5. Vogel M et al. J Viral Hepat 2005; 12: 207-211. 6. Matthews GV AIDS 2007;21:2112-2113. 7. Luetkemeyer A et al. JAIDS 2006;41:31-36.

En un brote reciente, 60 varones homosexuales VIH positivos que adquirieron VHC tenían más prácticas sexuales de alto riesgo y mayor probabilidad de compartir drogas vía nasal o anal en el año previo, en comparación con 130 controles que no adquirieron la infección por VHC [37-39]. Brotes similares se han documentado en otros países europeos, Australia y EEUU. Los detalles varían entre los diferentes estudios pero en la mayoría de los casos hay asociación con sexo anal no protegido, introducción anal de juguetes sexuales o puño, sexo en grupo, múltiples parejas sexuales, utilización de drogas vía nasal y presencia de otras enfermedades de transmisión sexual.

En la mayoría de los casos no existe consumo de drogas por vía intravenosa. Daniel Fierer, en la 18 Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) en 2011, presentó datos sobre un estudio filogenético de 102 casos de infección aguda por VHC en varones homosexuales VIH positivos en los EEUU [40]. De los 102 casos 77 pertenecían a la cohorte de Nueva York. El 90% correspondían a genotipos 1a y el 10% a genotipos 1b, por lo que a diferencia de los casos acaecidos en Europa no se encontraron genotipos 4. Un 20% de los pacientes había utilizado drogas por vía intravenosa. Las diferentes cepas de VHC podían clasificarse en 9 grupos o *clusters*, cada una de ellas incluyendo a 3-10 pacientes. Se observó alto solapamiento de secuencias en los estudios de epidemiología molecular entre los pacientes de la misma ciudad, pero dicho solapamiento fue menor al comparar EEUU con Europa o Australia, o incluso la costa Este con la Oeste de EEUU. Dichos resultados contrastan con los datos aportados en 2009 por Thijs van de Laar y colaboradores [41], que encuentran 11 *clusters* a los cuales pertenecen más del 80% de cepas de VHC europeas y más del 40% de las cepas australianas en varones *gays* y bisexuales, muchos de ellos de diferentes países pertenecientes al mismo *cluster*.

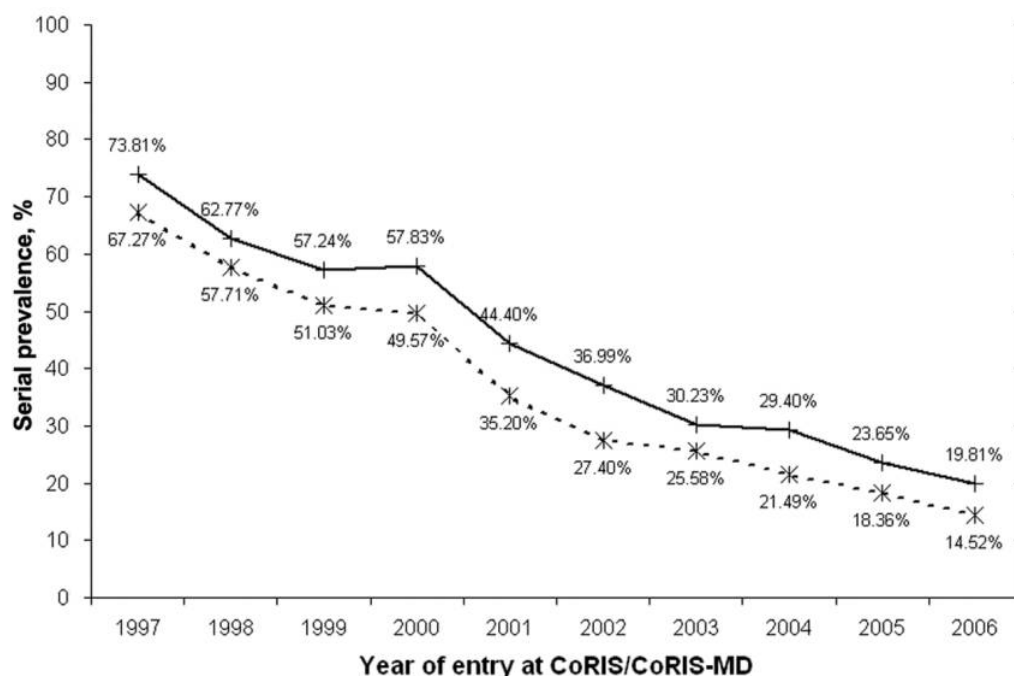
Las razones por las cuales existe un aumento de la transmisión sexual del VHC en pacientes infectados por el VIH no son claras y parecen complejas. Estudios epidemiológicos han identificado el propio VIH como factor independiente de transmisión de VHC desde el inicio de la epidemia [42]. Los pacientes infectados por el VIH tienen menor probabilidad de aclaramiento espontáneo y niveles de ARN en sangre más elevados, lo que les hace más infectivos que los monoinfectados por VHC [43]. Un estudio encontró que los hombres coinfectados tienen más probabilidad de tener ARN de VHC en semen que los monoinfectados [44]. Los pacientes VIH positivos tienen alteraciones de las barreras de la mucosa gastrointestinal e inflamación crónica con mayor probabilidad, lo que puede llevar a un aumento de la transmisión del VHC.

Además numerosos estudios sobre la transmisión sexual del VHC han hallado asociación con otras ETS [45]. En 2012 Andrea Marongiu y colaboradores encontraron una probabilidad cuatro veces mayor de infección por VIH en los ADVP HSH en comparación con los ADVP heterosexuales, y una probabilidad de infección por el VHC un tercio superior en aquéllos, lo que apoya la transmisión sexual del VHC [46]. También existe asociación entre la incidencia de VHC y el nivel de inmunodepresión, de manera que en HSH VIH positivos con recuento de CD4 por debajo de 500 células/mm³, cada aumento de 100 CD4/mm³ se asocia a una disminución de la incidencia de hepatitis C del 7% [47].

En España la cohorte de pacientes VIH prospectiva y multicéntrica CoRIS (cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA) con 7976 pacientes incluidos de 2004 a 2011, muestra disminución de la prevalencia de coinfección en todas las categorías de transmisión. Entre el 2004 y el 2011 la prevalencia de coinfección VIH/VHC disminuyó del 25,3 al 8,2% [48].

Esta tendencia coincide con la observada en otra publicación española en la que se observó una disminución del 73,8% en 1997 al 19,8% en 2006 [30], **figura 5**.

Figura 5. Descenso paralelo de la prevalencia de ADVP y de la coinfección VIH/VHC en España de 1997 a 2006. Adaptado de Pérez-Cachafeiro S. *Clin Infect Dis* 2009 [30]. Línea sólida: prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHC. Línea de puntos: prevalencia seriada de ADVP.



Entre 2004 y 2011 la proporción de pacientes ADVP entre los nuevos diagnósticos de VIH descendió del 19,2% al 5,6% mientras que el grupo homosexual/bisexual aumentó del 40,6 al 68,6%. La disminución de frecuencia de coinfección disminuyó en todos los grupos de riesgo en dicho periodo: en ADVP descendió del 92,4% al 81,4% ($P=0.001$); en homo/bisexuales, del 4,7% al 2,6% ($P=0,022$); en hombres heterosexuales, del 13,0% al 8,9% ($P=0,041$); y en mujeres heterosexuales, del 14,5% al 4,0% ($P<0,001$) [48].

2.4.2. Historia natural

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha producido un dramático aumento de la mortalidad relacionada con enfermedad hepática avanzada en los pacientes coinfectados VIH/VHC, constituyéndose como una de las principales causas de muerte en este grupo [49-51]. En un estudio de la CoRIS publicado en 2012 con 5914 pacientes VIH positivos reclutados de 1997 a 2008 se observaron los siguientes datos [51]: coinfección con VHC en el 37,3%; 231 muertes, de las cuales un 10,4% estaban relacionadas con enfermedad hepática. La tasa de mortalidad estandarizada (TME) para todas las causas de mortalidad resultó de 5,6 de manera global, 2,4 en pacientes VHC negativos y 11,5 para pacientes VHC positivos. La TME para mortalidad de causa hepática fue de 1,8 en VHC negativos y 22,4 en coinfectados. Por tanto, la coinfección con VHC aumenta la mortalidad por cualquier causa y por causa hepática en los pacientes VIH positivos.

La infección por VIH influye de manera negativa sobre todas las fases de la historia natural del VHC [19], aumentando la frecuencia de persistencia viral tras la infección aguda (de hecho el 90-95% evolucionan a cronificación [14]), los niveles de viremia en los pacientes con infección crónica, la tasa de progresión a cirrosis y la proporción de pacientes que finalmente desarrollarán enfermedad hepática terminal.

No parece tan claro que la infección por el VHC altere la historia natural de la infección por el VIH [20]. En la cohorte suiza, Greub y colaboradores documentaron que de 3111 pacientes VIH positivos recibiendo TARGA, los sujetos coinfectados con VHC tenían un incremento modesto del riesgo de progresión a un evento nuevo definitorio de SIDA o muerte, incluso en el subgrupo que mantenía suprimida en el tiempo la carga viral del VIH.

También se apreció que la magnitud del aumento de los CD4 tras el inicio de la TARGA era significativamente menor que el observado en pacientes VHC negativos, sugiriendo que la coinfección con VHC puede mermar la recuperación inmunológica. Sin embargo, en 1742 pacientes de una clínica de Baltimore, las diferencias en progresión a SIDA o muerte se debían principalmente a una menor exposición a TARV de los pacientes coinfectados ADVP. De la misma manera, Chung y colaboradores fracasaron en su intento de demostrar diferencias en la recuperación inmunológica de los pacientes coinfectados en un ensayo clínico controlado.

2.5. Triple infección VIH/VHB/VHC

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en la ciudad de Nueva York, donde se recogían datos de 5639 pacientes desde 1999 a 2007 [52], se identificó triple infección en 89 de ellos (1,58%), en comparación con el 4,47% (252/5639) de coinfección VIH/VHB y el 25,02% (1411/5639) de coinfección VIH/VHC. La triple infección se asoció a género masculino (OR 2,156), ADVP (OR 6,345), ADVP y actividad heterosexual (OR 9,731) y ADVP que eran a su vez HSH (OR 9,228). La prevalencia de triple infección es mayor en áreas de alta endemividad para infección por VHB, como en Nigeria, con cifras que superan el 7% de triple infección entre los infectados por VIH [53]. En el estudio llevado a cabo en el norte y centro de Nigeria se observó un menor recuento de CD4 en los pacientes con triple infección (media 107 células/microlitro) en comparación con los participantes coinfectados VIH/VHB (media 377 células/microlitro), con los coinfectados VIH/VHC (media 373 células/mm³) y con los monoinfectados VIH (media 478 células/microlitro). En España, áreas poblacionales como Madrid muestran prevalencias de triple infección en torno al 4,5% [54]. Entre las hepatitis múltiples en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio la coinfección por VHB y VHC sin infección por VHD es la segunda en frecuencia. Suele predominar la replicación del VHB sobre el VHC. La supresión o erradicación del virus de hepatitis dominante en los casos de infección mixta puede dar lugar, aunque no necesariamente, a reactivación del virus suprimido [14]. La coinfección por VHB y VHC en pacientes infectados por el VIH no parece tener influencia sobre la respuesta de CD4 y carga viral de VIH en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral [55].

3. JUSTIFICACIÓN DEL
PRESENTE TRABAJO.
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO

La coinfección por los virus de la hepatitis (VHB y VHC) en personas infectadas por el VIH tiene una gran relevancia tanto epidemiológica como clínica. Desde el punto de vista epidemiológico, VHB, VHC y VIH comparten vías de transmisión lo que condiciona que un alto porcentaje de los pacientes infectados por VIH lo estén también por VHB y VHC. Desde el punto de vista clínico, la infección por VIH acelera la progresión de la enfermedad por VHB y VHC, acortando el tiempo hasta los estadios terminales, al punto de haberse convertido en la causa única más frecuente de muerte en los pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral supresivo. Como consecuencia, el tratamiento de la coinfección por VHB y VHC se ha convertido en una prioridad asistencial, con importantes repercusiones tanto clínicas como económicas.

En los últimos años se han producido cambios significativos en los aspectos epidemiológicos y clínicos de la coinfección por VHB/VIH y VHC/VIH.

La coinfección VIH/VHC se ha asociado clásicamente al uso de drogas por vía parenteral (UDVP). El hecho de que el UDVP haya disminuido como práctica de riesgo para la transmisión del VIH ha determinado que la prevalencia global de la coinfección VHC/VIH haya disminuido de modo muy importante en España. Por otro lado, en sentido contrario, desde el año 2000 se ha producido un aumento en el número de casos de infección aguda por VHC en varones homosexuales infectados por el VIH, descritos con frecuencia en forma de brotes. No está determinado si estos picos de infección aguda por VHC reflejan microepidemias en subgrupos concretos, sin repercusión global, o bien corresponden a la punta del iceberg de un verdadero aumento de la transmisión del VHC en HSH VIH positivos, que estaría condicionando un aumento global de la prevalencia en este grupo.

En cuanto a las repercusiones clínicas, la mortalidad por hepatopatía crónica se puede haber visto modificada no solo por la disminución de la prevalencia sino, sobre todo, por el impacto del tratamiento antirretroviral y la extensión del tratamiento para el VHC, cuyo uso ha aumentado en los pacientes coinfectados por VIH. Es preciso, por tanto, establecer la importancia que por su frecuencia y repercusiones la coinfección por VHC tiene en el cuidado global de los pacientes infectados por VIH.

La coinfección VIH/VHB ha tenido una prevalencia menor, probablemente en relación con su menor tendencia a la cronificación y a la adopción de programas de vacunación universal frente al VHB en muchos países, incluida España. Además, los pacientes infectados por el VIH tienen como tratamiento en la mayoría de los casos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN), incluyendo lamivudina y tenofovir, que son activos frente a VHB y que podrían inhibir la replicación del VHB en caso de infección aguda. Sin embargo, la prevalencia de coinfección por VHB en pacientes con infección por VIH parece estable, aunque no hay estudios que hayan evaluado la evolución en el tiempo de la coinfección y el impacto de los factores mencionados.

Estos motivos nos llevan a plantearnos el presente trabajo con la siguiente hipótesis y objetivos.

HIPÓTESIS

La prevalencia y las repercusiones clínicas de la coinfección por VHB y VHC en pacientes con infección por VIH se ha visto modificada en la última década. Se espera que la prevalencia global haya disminuido y que la repercusión clínica (progresión de enfermedad hepática y mortalidad) sea menor en este periodo.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Determinar la prevalencia seriada de la coinfección VIH/VHC y VIH/VHB en el período 2004-2013 entre los pacientes atendidos en un hospital terciario de Madrid, globalmente y según la práctica de riesgo para la adquisición de la infección por VIH.

Objetivos Secundarios

1. Analizar los factores de riesgo para la coinfección VHC/VIH y VHB/VIH globalmente y según la práctica de riesgo para la adquisición de la infección por VIH.
2. Evaluar, en particular, el potencial impacto del tratamiento frente al VHC en la evolución de su prevalencia.
3. Analizar la evolución de la mortalidad y otras repercusiones clínicas significativas en los pacientes coinfectados por VHC/VIH y VHB/VIH en este periodo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

- 4.1.1. Tipo de estudio.
- 4.1.2. Periodo de estudio.
- 4.1.3. Contexto: Hospital Universitario Ramón y Cajal.

4.2. Población de estudio y recogida de datos

- 4.2.1. Prevalencia de la coinfección.
- 4.2.2. Análisis de los factores de riesgo de coinfección.
- 4.2.3. Evaluación del potencial impacto del tratamiento frente al VHC en la evolución de su prevalencia en pacientes infectados por el VIH.
- 4.2.4. Evaluación de la descompensación hepática y de la mortalidad por hepatopatía crónica terminal.

4.3. Definición de variables

4.4. Análisis estadístico

4.5. Consideraciones éticas

4.1. Diseño del estudio

4.1.1. Tipo de estudio.

Estudio observacional de prevalencia puntual. Estudio de cohorte prospectivo.

4.1.2. Periodo de estudio.

El periodo de estudio abarca del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2013.

4.1.3. Contexto: Hospital Universitario Ramón y Cajal.

El Hospital Universitario Ramón y Cajal es un centro hospitalario público de tercer nivel con 1100 camas, dependiente de la Comunidad de Madrid, situado en la zona norte de Madrid. La consulta monográfica de VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas cuenta con aproximadamente 2200 pacientes en seguimiento, de los cuales más del 80% están recibiendo TARV.

4.2. Población de estudio y recogida de datos

Para dar respuesta a cada uno de los objetivos propuestos se utilizaron poblaciones de estudio diferentes que se describen a continuación.

4.2.1. Prevalencia de la coinfección.

El análisis de la prevalencia de coinfección se llevó a cabo en la población del área IV de la Comunidad de Madrid. Para ello, se utilizaron los datos de estudios serológicos de VHC y VHB en el total de muestras de pacientes infectados y no infectados por VIH incluidos en la base del Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid del 2004 al 2013.

En esta base se recogen todos los estudios serológicos solicitados y sus resultados del área IV de la Comunidad de Madrid, no sólo las procedentes del Hospital sino también aquéllas procedentes de los centros de Atención Primaria y Centros de Especialidad del área.

Se calculó la prevalencia seriada de coinfección de VHC y VHB en el conjunto de muestras:

- 216.692 muestras de anticuerpos contra en el VHC (Ac. VHC) (205.134 muestras de individuos VIH negativos y 11.558 muestras de pacientes VIH positivos, correspondientes a diferentes pacientes por año) procesadas del 2004 al 2013.
- 204.497 muestras de antígeno Australia (HBAGS) (193.646 muestras de individuos VIH negativos y 10.851 muestras de pacientes VIH positivos, correspondientes a diferentes pacientes por cada año) procesadas del 2004 al 2013.

Para evitar repeticiones, la base de datos fue depurada y se eliminaron nombres repetidos.

4.2.2. Análisis de los factores de riesgo de coinfección.

Para este objetivo, se utilizaron los datos recogidos prospectivamente de los 676 pacientes VIH positivos en seguimiento en la Consulta de Infección por VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid incluídos en la Cohorte de Adultos Seropositivos de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS) de 2004 a 2013.

La CoRIS es una actividad conjunta de la RIS, que incorpora a científicos de investigación básica, inmunólogos, virólogos, médicos clínicos, epidemiólogos y estadísticos.

Se trata de una cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica de pacientes VIH-positivo que está vinculada a un biobanco (Biobanco de la Red de Investigación en SIDA, BBRIS). En ella participan 32 hospitales españoles.

Los criterios de inclusión de pacientes en CoRIS son:

- edad mayor de 13 años
- no haber recibido previamente tratamiento antirretroviral
- inicio de los cuidados médicos al entrar en contacto con los hospitales participantes

4.2.3. Evaluación del potencial impacto del tratamiento frente al VHC en la evolución de su prevalencia en pacientes infectados por el VIH.

Se emplearon dos fuentes adicionales de datos para los objetivos secundarios:

- A. Tratamientos frente al VHC que tiene recogidos el Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal, por año, del 2004 al 2013, en total 472 tratamientos. Dado que todas las opciones de tratamiento disponibles son de dispensación hospitalaria queda asegurada una captura de datos del 100%. También se incluyeron los tratamientos suministrados en ensayos clínicos (N=16) en los que participaban algunos de nuestros pacientes, especialmente en 2012 y 2013, con fármacos nuevos de actividad antiviral directa y de mayor eficacia (y mejor tolerabilidad): sofosbuvir, daclatasvir e interferón lambda. Y finalmente añadimos 10 pacientes trasplantados hepáticos y coinfectados VIH/VHC que recibieron sofosbuvir + ribavirina en uso compasivo por recidiva del VHC tras el trasplante. Por tanto el número final de tratamientos en los 10 años de estudio asciende a 498.

B. Los datos de carga viral (ARN) de VHC aportados por el Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal referente a pacientes coinfectados. Se calculó la media de ARN de VHC por año de un total de 5130 muestras (seleccionando la muestra de mayor carga viral por cada paciente y año) solicitadas de 2004 a 2013 en el Hospital Ramón y Cajal de un total de casi 900 pacientes coinfectados VIH/VHC en seguimiento en las consultas de VIH/SIDA.

4.2.4. Impacto clínico de la coinfección por VHC y VHB: morbilidad por hepatopatía crónica terminal.

Para dar respuesta a este objetivo, se consideraron todos los pacientes en seguimiento activo en la Consulta de Infección por VIH.

Para estimar la frecuencia de descompensación hepática durante el período de estudio, como fuentes de verificación se dispuso de los diagnósticos de alta de todos los pacientes infectados por VIH en cualquier Servicio del Hospital Ramón y Cajal proporcionado por el Servicio de Archivos Clínicos en los que figurara uno o más de los siguientes diagnósticos: ascitis, descompensación hidrópica, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta, hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular.

Para estimar la mortalidad global y de causa hepática se recurrió al registro de exitus de la Consulta de Infección por VIH, así como al registro del Servicio de Archivos Clínicos del Hospital Ramón y Cajal. Se dispuso además del listado nominal de personas fallecidas atendidas en el Hospital Ramón y Cajal con el registro del Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid. Para confirmar la causa de muerte, se revisó la historia clínica de los pacientes de este listado que no figuraban en los propios del Servicio.

4.3. Definición de variables

Para los propósitos del presente estudio se consideraron las siguientes variables:

- **Sexo:** se definió como una variable dicotómica mujer u hombre.
- **País de origen:** se definió como una variable dicotómica España u otro país distinto de España.
- **Nivel de estudios:** se definió como una variable ordinal con 3 niveles de agrupación (ninguno o primario, secundario y universitario).
- **Categoría de transmisión del VIH:** se definió como una variable cualitativa con 4 caracteres diferentes [desconocido/otro, UDVP (usuarios de drogas por vía parenteral), HSH (homosexuales) y HTX (heterosexuales)].
- **Década de nacimiento:** se definió como una variable ordinal (≤ 1960 , 1961-1970, 1971-1980, ≥ 1981).
- **Año de entrada en la cohorte:** se definió como una variable ordinal. Los pacientes se clasificaron en grupos bianuales de 2004 a 2013: 2004-05, 2006-07, 2008-09, 2010-11 y 2012-13.
- **Edad a la entrada en la cohorte:** se definió como una variable ordinal. Los pacientes fueron agrupados por edad basal, a la entrada en CoRIS, en 4 categorías (≤ 30 años, 31-40, 41-50, > 50).
- **Nivel basal de linfocitos T CD4+:** se definió como variable cuantitativa pero ordinal al ser agrupados en 3 categorías (< 200 células/ μL , 200-350, > 350).

- **Carga viral basal del VIH:** al igual que los linfocitos TCD4+ se definió carga viral del VIH como variable ordinal con 3 categorías (<4 log, 4-5, >5).
- **Serología de VHC:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa. Se consideraba positiva cuando existía documentación de la existencia de anticuerpos, independientemente de la detección de carga viral plasmática.
- **Serología de VHB:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa. Se consideraba positiva cuando existía documentación de la existencia de antígeno de superficie (VHB_{AgS}), independientemente de la detección de carga viral plasmática.

El estatus serológico de VHC y el estatus serológico de VHB se consideraron las variables de resultado en los análisis de asociación.

4.4. Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las características basales se llevó a cabo utilizando distribuciones de frecuencias. Calculamos la prevalencia de VHC y la prevalencia de VHB para cada año de la cohorte con el fin de determinar la prevalencia seriada de coinfección VIH/VHC y VIH/VHB durante el periodo de estudio. Los factores de riesgo asociados a la prevalencia de VHC o VHB se evaluaron mediante la utilización de análisis de regresión logística univariantes y multivariantes predictivos ajustados. Se calcularon las razones de proporciones u *odds ratio* (OR) crudos y ajustados con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para expresar la magnitud de la asociación.

La carga viral comunitaria o poblacional del VHC se determinó sumando las cargas virales de ARN de VHC todos los pacientes de un año concreto y dividiendo dicha suma entre el número total de muestras de ese año. Si un paciente presentaba más de una carga viral por año se elegía la más alta (carga viral máxima por paciente y año), de acuerdo con lo publicado por Montaner et al en 2010 [56].

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa Stata v. 12.0 (StataCorp LP College Station, Texas, USA).

4.5. Consideraciones Éticas

La base de datos de la Consulta de Infección por VIH del Hospital Ramón y Cajal, así como la base de datos de CoRIS, son bases de datos anonimizadas y aprobadas por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Ramón y Cajal. Todos los pacientes incluidos en una de las dos bases, o en las dos, han firmado un documento de consentimiento informado para este objetivo.

Tras consulta realizada, el estudio no ha precisado la aprobación específica del CEIC del Hospital Ramón y Cajal dado su carácter observacional y no implicar en el análisis medicamentos concretos.

5. RESULTADOS

5.1. Prevalencia de la coinfección en la población de referencia (área sanitaria IV)

- 5.1.1. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHC
- 5.1.2. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHB

5.2. Prevalencia y factores de riesgo de coinfección en los pacientes atendidos en la consulta de infección por VIH.

- 5.2.1. Características generales de la población de estudio.
- 5.2.2. Prevalencia de coinfección VIH/VHC.
- 5.2.3. Prevalencia de coinfección VIH/VHB.
- 5.2.4. Prevalencia de triple infección VIH/VHB/VHC.
- 5.2.5. Factores de riesgo para la coinfección VHC/VIH.
- 5.2.6. Factores de riesgo para la coinfección VHB/VIH.

5.3. Evaluación del potencial impacto del tratamiento frente al VHC y la carga viral comunitaria de VHC en la evolución de su prevalencia en pacientes infectados por el VIH.

5.4. Dinámica poblacional.

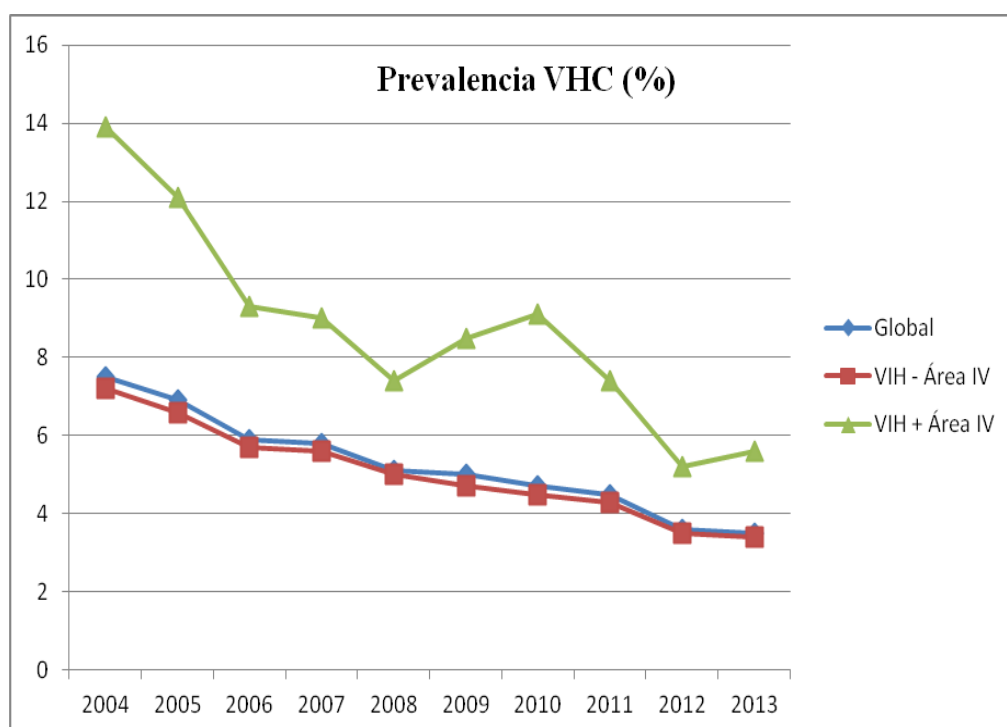
5.5. Impacto clínico de la coinfección por VHC y VHB: morbimortalidad por hepatopatía crónica terminal.

5.1. Prevalencia de la coinfección en la población de referencia.

5.1.1. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHC.

Se calculó la prevalencia seriada de infección por VHC en 216.692 muestras (205.134 muestras de individuos VIH negativos y 11.558 muestras de pacientes VIH positivos) procesadas del 2004 al 2013 en el Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal para la detección de anticuerpos contra el VHC (Ac. VHC). La prevalencia global de infección por VHC en la población del área sanitaria IV de la CAM (cuyo hospital de referencia es el Hospital Ramón y Cajal) disminuyó de forma significativa del 7,21% (IC95% 6,95-7,38) en 2004-05 al 3,57% (IC95% 3,40-3,78) en 2012-13 ($P<0,0001$). Se produjo un aumento del número de solicitudes de serologías de VHC de 18.306 en 2004 a 22.047 en 2013, con descenso del número de pacientes diagnosticados de 1.377 en 2004 a 775 en 2013. En la población VIH negativa la prevalencia de VHC disminuyó de forma constante en el periodo de estudio desde el 6,90% (IC95% 6,63-7,17) en 2004-05 al 3,47% (IC95% 3,29-3,64) en 2012-13 ($P<0,0001$). La prevalencia de coinfección VIH/VHC también experimentó un descenso significativo del 13,04% (IC95% 11,54-15,65) en 2004-05 al 5,39% (IC95% 4,51-6,38) en 2012-13 ($P<0,0001$), siendo la pendiente de este descenso mayor que la de la población global (**figura 1**)

Figura 1. Prevalencia de infección por VHC global, en personas con y sin infección por VIH en el área sanitaria IV de la CAM.

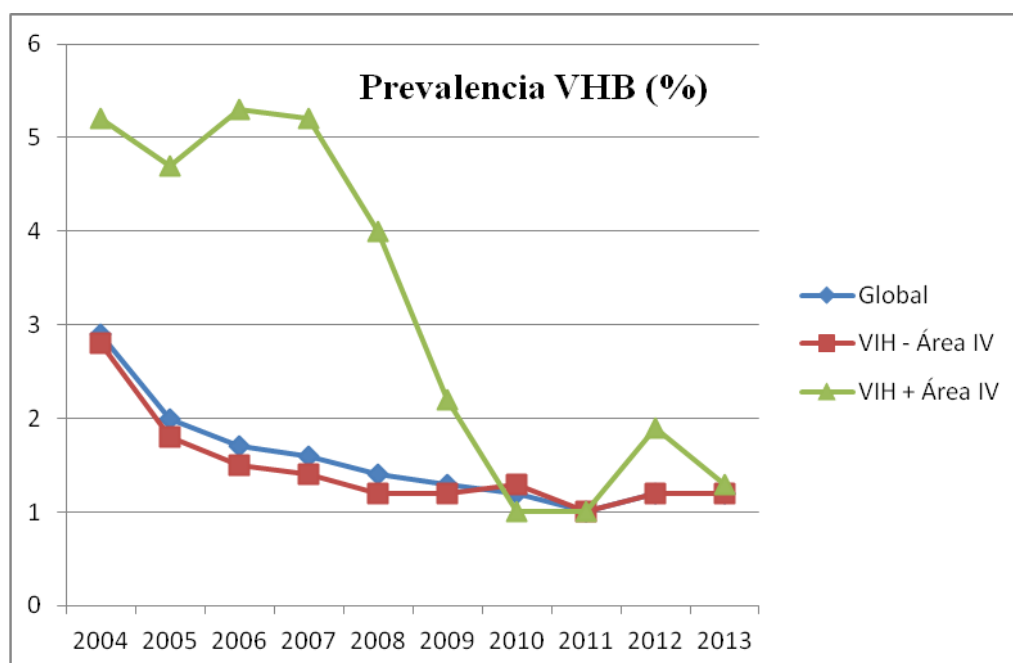


5.1.2. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHB.

Se calculó la prevalencia seriada de antígeno Australia (HBaG_S) en 204.497 muestras (193.646 muestras de individuos VIH negativos y 10.851 muestras de pacientes VIH positivos) procesadas del 2004 al 2013 por el Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal. La prevalencia global de infección crónica por VHB disminuyó de forma significativa del 2,45% (IC95% 2,28-2,61) en 2004-05 al 1,19% (IC95% 1,09-1,29) en 2012-13. El número de muestras de HBaG_S solicitadas aumentó de 18.000 en 2004 a 21.000 en 2013, y el número de diagnósticos disminuyó de 526 en 2004 a 246 en 2013. En la población VIH negativa la prevalencia de VHB disminuyó de forma significativa del 2,32% (IC95% 2,15-2,41) en 2004-05 al 1,17% (IC95% 1,07-1,28) en 2012-13 ($P < 0,0001$). La prevalencia de coinfección VIH/VHB en la población de referencia también experimentó un descenso significativo del 4,99% (IC95% 4,03-6,11) en 2004-05 al 1,61% (IC95% 1,11-

2,26) en 2012-13 ($P<0,0001$). Ver **figura 2** (prevalencia de VHB en la población de referencia global, en VIH negativos y en VIH positivos).

Figura 2. Prevalencia de infección por VHB global, en personas con y sin infección por VIH en el área sanitaria IV de la CAM.



5.2. Prevalencia y factores de riesgo de coinfección en los pacientes atendidos en la consulta de infección por VIH

5.2.1. Características generales de la población de estudio.

De un total de 676 pacientes VIH positivos en seguimiento en la consulta monográfica de VIH del Hospital Ramón y Cajal e incluidos en CoRIS del 2004 al 2013, 676 (100%) presentaban datos de estatus serológico del VHC y 676 (100%) del VHB a su entrada en la cohorte (± 1 año).

La edad media de entrada en la cohorte fue de 37 ± 7 años. La mediana del recuento de linfocitos T CD4+ resultó ser de 337 células/ μ L (rango intercuartil 176-517). La mediana de carga viral de VIH fue de 4,6 log (rango intercuartil 4-5,16 log). Los pacientes con infección por VHC tenían una edad mayor y un recuento de CD4 basal significativamente menor que los no coinfectados, pero estas diferencias no se observaron en los coinfectados por VHB (tablas 1a y 1b).

La mayoría de los participantes fueron varones 550 (81,4%), de los cuales 331 (60%) habían adquirido la infección por VIH a través de relaciones sexuales con otros hombres sin protección, 110 por relaciones heterosexuales sin protección (20%), 78 (14,5%) por consumo pasado o activo de drogas por vía parenteral compartiendo jeringuillas y 31 (5,5%) pertenecían a categoría de riesgo distinta/desconocida. En el grupo de 126 (18,6%) mujeres, 103 (82%) habían mantenido relaciones heterosexuales sin protección, 20 (16%) habían tenido o tenían consumo de drogas por vía parenteral y 3 (2%) pertenecían al grupo de riesgo no definido. En cuanto al país de origen, más de dos terceras partes (68,6%) procedían de España. Más de la mitad de los pacientes tenían al menos estudios secundarios (51%) y casi un tercio estudios universitarios completos (30,1%).

Un tercio de los incluidos nació en la década de los años 60 (33%) y otro tercio (37%) en la de los 70. Un 14% nació antes de 1960 y un 16% después de 1980 (**tablas 2a y 2b**).

Tabla 1a. Diferencias en las variables cuantitativas según estatus serológico de VHC (ac. AntiVHC).

Ac. VHC	Edad basal	CD4 basal	CV VIH basal (log)
Negativo	35 (29-42)	354 (190-527)	4,65 (4-5,16)
Positivo	42 (38-47)	273 (90-483)	4,4 (3,7-5,1)
Total	37 (30-43)	337 (177-519)	4,6 (4-5,16)

Las diferencias observadas entre pacientes VIH positivos con o sin infección por VHC son estadísticamente significativas para edad y CD4 ($P<0,0001$).

Tabla 1b. Diferencias en las variables cuantitativas según estatus serológico de VHB (AgS).

AgSVHB	Edad basal	CD4 basal	CV VIH basal (log)
Negativo	37 (30-43)	338 (178-519)	4,6 (4-5,3)
Positivo	36,5 (28-45)	317 (114-522)	5 (4,5-5,3)
Total	37 (30-43)	337 (177-519)	4,6 (4-5,16)

En el caso de la coinfección por VHB las diferencias observadas respecto a los pacientes VIH con antígeno Australia negativo no son estadísticamente significativas (todas las $P>0,05$).

Tabla 2a. Características generales de la población de estudio por estatus serológico de VHC (n=676).

	VHC + (N=122)	VHC – (N=554)
Sexo		
Varón	95 (17,2)	455 (82,8)
Mujer	27 (21,4)	99 (78,6)
País de origen		
España	104 (22,4)	360 (77,6)
Otro	18 (8,5)	194 (91,5)
Nivel de estudios		
Ninguno/primario	28 (36,4)	49 (63,6)
Secundario	72 (20,1)	274 (79,9)
Universitario	16 (14,8)	192 (85,2)
No consta	6 (13,3)	39 (86,7)
Categoría de transmisión		
ADVP	86 (87,7)	12 (12,3)
HSH	13 (3,9)	318 (96,1)
HTX	19 (8,9)	194 (91,1)
Otros	4 (11,7)	30 (88,3)
Década de nacimiento		
≤1960	26 (27,6)	68 (72,4)
1961-70	74 (32,7)	152 (67,3)
1971-80	20 (8)	229 (92)
≥1981	2 (1,8)	105 (98,2)

Edad de entrada en la cohorte		
≤30 años	6 (3,3)	176 (96,7)
31-40 años	40 (15,6)	216 (84,4)
41-50 años	62 (35)	115 (65)
>50 años	14 (23)	47 (77)
Año de inclusión en la cohorte		
2004-05	40 (25,3)	118 (74,7)
2006-07	35 (23,6)	113 (76,4)
2008-09	15 (8,9)	152 (91,1)
2010-11	17 (15,4)	93 (84,6)
2012-13	15 (16,1)	78 (83,9)
Recuento de linfocitos T CD4+ basal		
< 200 células/μL	48 (24,9)	148 (75,1)
200-350 células/μL	27 (17,5)	127 (82,5)
>350 células/μL	47 (14,4)	279 (85,6)
ARN VIH basal		
< 4 log	39 (24,3)	121 (75,7)
4-5 log	49 (18,1)	270 (81,9)
>5 log	34 (17,2)	163 (82,8)

Abreviaturas. **ADVP**, adictos a drogas por vía parenteral; **HSH**, hombres que tienen sexo con hombres; **HTX**, heterosexuales. Basal, fecha de entrada en la cohorte.

Tabla 2b. Características generales de la población de estudio por estatus serológico de VHB (n=676).

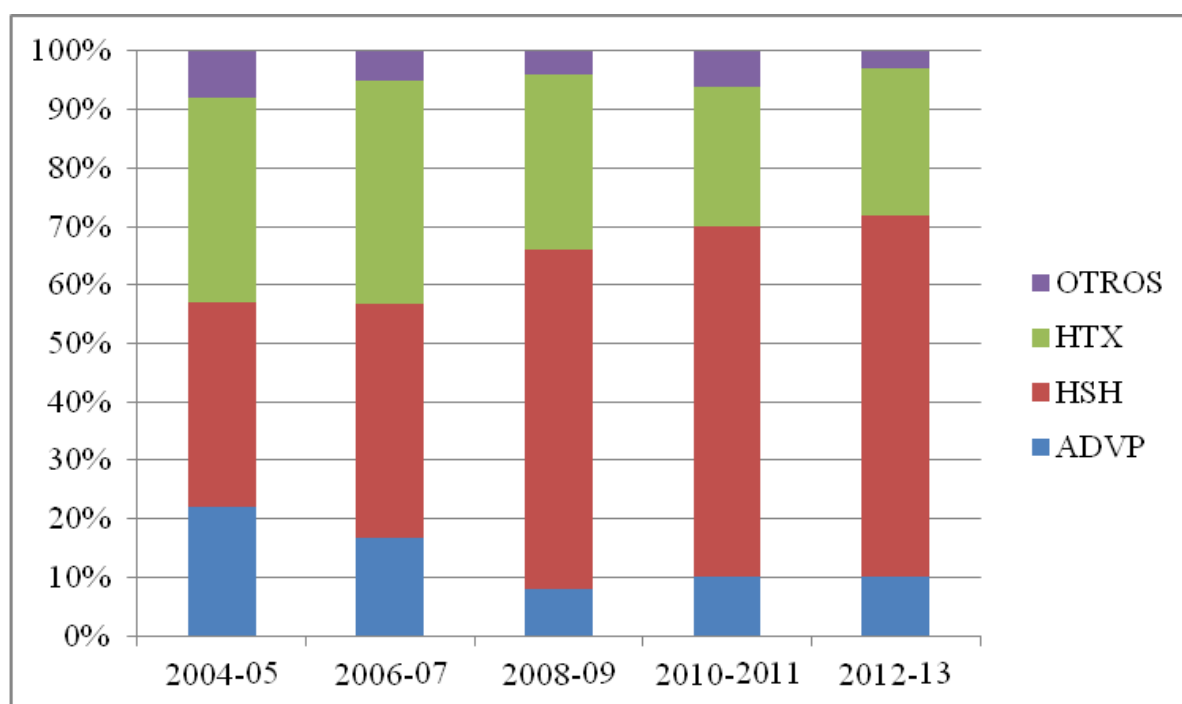
	VHB + (N=28)	VHB – (N=648)
Sexo		
Varón	25 (4,5)	525 (95,5)
Mujer	3 (2,3)	123 (87,7)
País de origen		
España	14 (3)	450 (97)
Otro	14 (6,6)	198 (93,4)
Nivel de estudios		
Ninguno/primario	1 (1,3)	76 (98,7)
Secundario	17 (4,9)	329 (95,1)
Universitario	8 (3,8)	200 (96,2)
No consta	2 (4,4)	43 (95,6)
Categoría de transmisión		
ADVP	4 (4,1)	94 (95,9)
HSH	14 (4,2)	317 (95,8)
HTX	9 (4,2)	204 (95,8)
Otros	1 (2,9)	33 (97,1)
Década de nacimiento		
≤1960	7 (7,4)	87 (92,6)
1961-70	8 (3,5)	218 (96,5)
1971-80	7 (2,9)	242 (97,1)
≥1981	6 (5,6)	101 (94,4)

Edad de entrada en la cohorte		
≤30 años	10 (5,5)	172 (94,5)
31-40 años	7 (2,7)	249 (97,3)
41-50 años	7 (3,9)	170 (96,1)
>50 años	4 (6,5)	57 (93,5)
Año de inclusión en la cohorte		
2004-05	10 (6,3)	148 (93,7)
2006-07	5 (3,3)	143 (96,7)
2008-09	5 (2,9)	162 (97,1)
2010-11	4 (3,6)	106 (96,4)
2012-2013	4 (4,3)	89 (95,7)
Recuento de linfocitos T CD4+ basal		
< 200 células/μL	11 (5,6)	185 (94,4)
200-350 células/μL	5 (3,2)	149 (96,8)
>350 células/μL	12 (3,6)	314 (96,4)
ARN VIH basal		
< 4 log	3 (1,8)	157 (98,2)
4-5 log	13 (4)	306 (96)
>5 log	12 (6)	185 (94)

Abreviaturas. **ADVP**, adictos a drogas por vía parenteral; **HSH**, hombres que tienen sexo con hombres; **HTX**, heterosexuales. Basal, fecha de entrada en la cohorte.

Los patrones de comportamientos de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH cambiaron de 2004-2005 a 2012-2013, con descenso no significativo de los ADVP, del 22,12% al 10,74% ($P=0.61$), y descenso no significativo de heterosexuales, del 35,23% al 26,14% ($P=0.62$). La categoría de riesgo homosexual experimentó un aumento estadísticamente significativo del 35,13% en 2004-2005 al 61,63% en 2012-2013 ($P=0.012$; test de CHI-cuadrado para tendencia lineal). Las tendencias de las categorías de transmisión del VIH se representan en la **Figura 3**.

Figura 3. Categoría de riesgo para la adquisición de la infección por VIH.



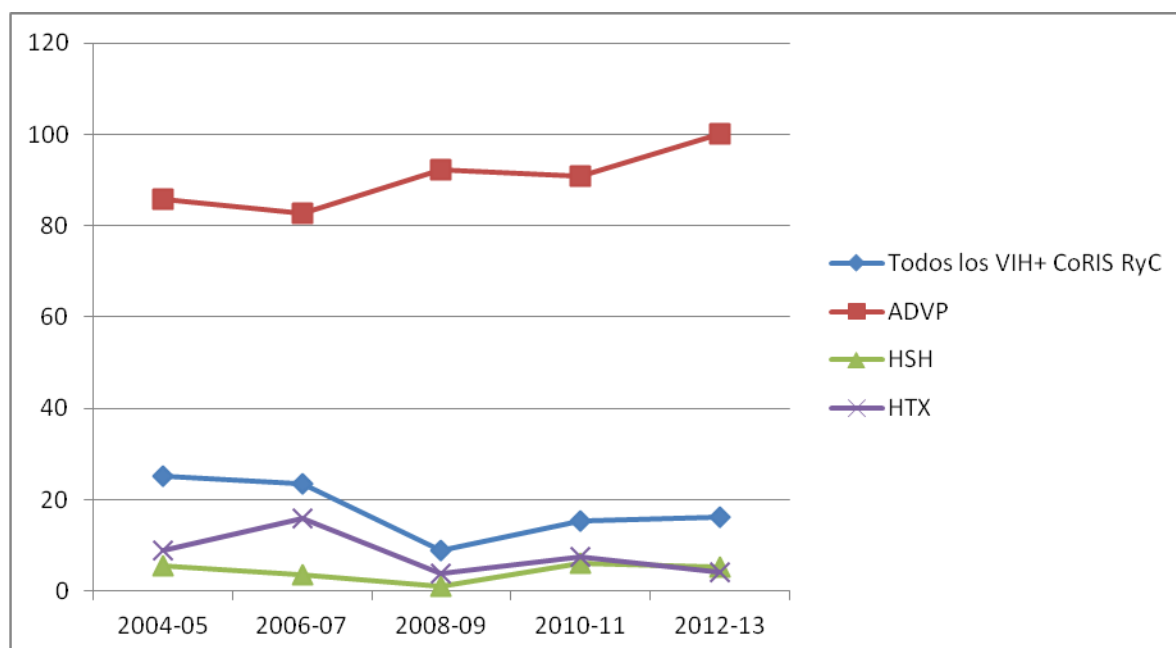
5.2.2. Prevalencia de coinfección VIH/VHC.

La prevalencia de coinfección VIH/VHC en los pacientes seguidos en nuestro hospital e incluidos en CoRIS en los últimos 10 años fue del 18% (122/676) (IC95% 15-21). La prevalencia de coinfección por el VHC en nuestros pacientes VIH positivos en el periodo 2004-2005 se situó en el 25,3% (IC95% 18,5-32,2), descendiendo hasta el 16% (IC95% 8,5-34) en el periodo 2012-2013. Esta tendencia (a la disminución) en la prevalencia de coinfección durante el periodo de estudio resultó estadísticamente significativa ($P<0.05$).

Por grupos de transmisión de VIH se observa, durante el mismo periodo, aumento de la prevalencia de coinfección entre los pacientes ADVP del 85,72% (IC95% 73,52-97,91) en 2004-2005 al 100% en 2012-2013. No se aprecia aumento de la prevalencia de coinfección en el grupo de HSH, con tasas del 5,45% (IC95% -0,74-11,65) en el 2004-05 y del 5,26% (IC95% -0,71-11,24) en 2012-13. En cuanto a los heterosexuales observamos prevalencia de coinfección del 8,91% (IC95% 1,23-16,6) en 2004-05, con descenso hasta el 4,17% (-4,41-12) en 2012-13 (**figura 4**). Las diferencias encontradas en los 3 grupos de riesgo no fueron estadísticamente significativas ($P>0,05$).

La mayoría de los 676 pacientes tenían solicitud de serología de VHC anual si a la entrada en la cohorte eran negativos para los anticuerpos frente al VHC. De todos los pacientes con control anual serológico, sólo 5 presentaron seroconversión (ac VHC positivo). 3 de los 5 pacientes presentaron seroconversión a los 7 años de la entrada en la cohorte, otro a los 4 años y el quinto a los 8 meses. Los 5 casos de seroconversión de VHC pertenecían al grupo de riesgo de HSH para la adquisición de la infección por VIH.

Figura 4. Prevalencia seriada (%) de coinfección VIH/VHC en los pacientes de CoRIS aportados por el Hospital Ramón y Cajal en la última década según grupos de riesgo de VIH.

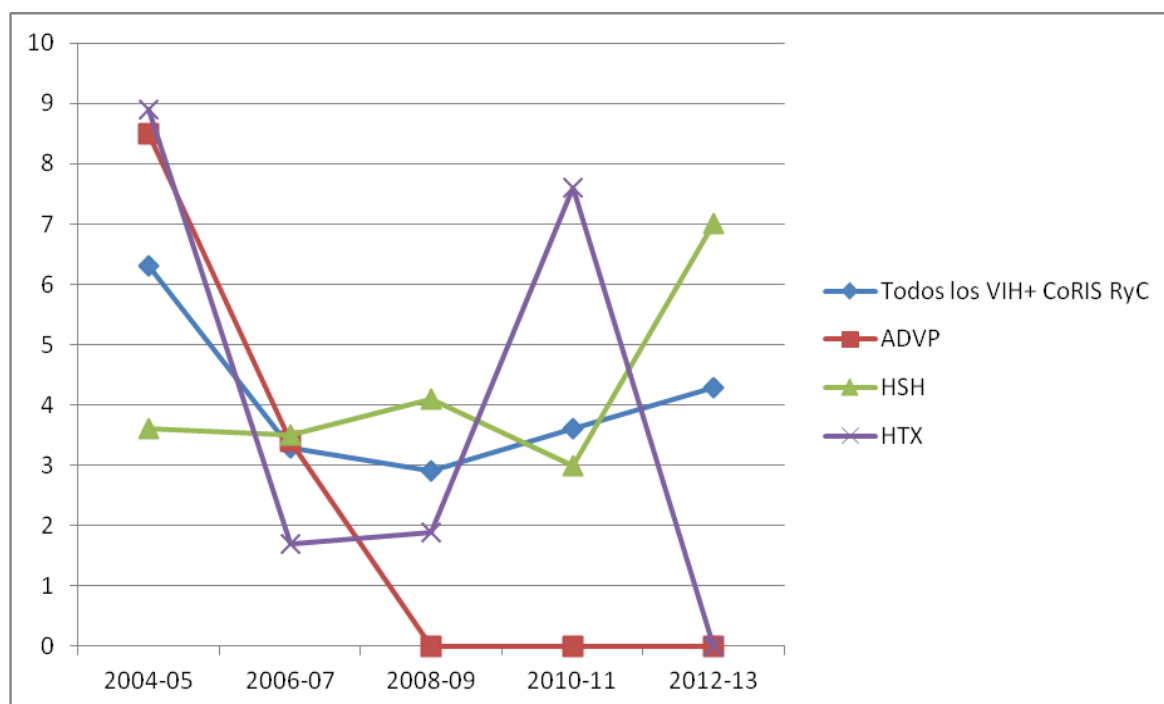


5.2.3. Prevalencia de coinfección VIH/VHB.

La prevalencia global de coinfección VIH/VHB se situó en el 4,12% (IC95% 2,6-5,6). Se observó un descenso de la prevalencia del 6,31% (IC95% 2,54-10,12) en 2004-2005 al 4,32% (IC95% 0,1-8,5) en 2012-2013, que no resultó estadísticamente significativo ($P=0.386$). Ese descenso fue más marcado hasta el periodo 2008-09 (prevalencia 3%, IC95% 0,3-5,6), con leve aumento posterior.

Por grupos de transmisión apreciamos disminución de la prevalencia de coinfección en ADVP del 8,57% (IC95% -1,18-18,32) al 0%. En homosexuales aumentó la prevalencia del 3,63% (-1,47-8,74) en 2004-05 al 7,01% (IC 95% 0,20-13,80) en 2012-13. En los heterosexuales se redujo la prevalencia durante el mismo periodo del 8,92% (IC95% 1,22-16,63) al 0% (**figura 5**).

Figura 5. Prevalencia seriada (%) de coinfección VIH/VHB en los pacientes de CoRIS aportados por el Hospital Ramón y Cajal en la última década según grupos de riesgo de VIH.



La solicitud anual de serología de VHB en aquellos pacientes no inmunizados resultó más irregular que la del VHC. Sólo 4 pacientes de los 676 incluidos presentaron seroconversión (VHBAgS positivo), con una media de 2 años tras su entrada en la cohorte. Los 4 pacientes con seroconversión habían adquirido la infección por el VIH por la vía de HSH.

De los 28 pacientes coinfectados VIH/VHB sólo uno presentó además infección por el virus de la hepatitis Delta (VHD) y, a su vez, tenía hepatopatía crónica por VHC.

5.2.4. Prevalencia de triple infección VIH/VHB/VHC.

Sólo 4 pacientes de los 676 presentó triple infección VIH/VHB/VHC, por lo que la prevalencia acumulada en los 10 años de estudio se situó en el 0.6%. De los 4 casos de triple infección 3 acaecieron en el periodo 2004-05 y el caso restante en el grupo de inclusión 2006-07. No se identificaron casos nuevos de triple infección desde 2007. Los 4 casos correspondieron a pacientes que habían adquirido la infección por VIH a través del consumo de drogas por vía parenteral. Uno de ellos presentaba cuádruple infección VIH/VHB/VHC/VHD.

5.2.5. Factores de riesgo para la coinfección VHC/VIH.

En el análisis univariante el factor más fuertemente relacionado con coinfección VIH/VHC fue la categoría de riesgo (ADVP *versus* heterosexual), seguida de edad (41-50 años *versus* ≤ 30 años; > 50 años *versus* ≤ 30 años, y 31-40 años *versus* ≤ 30 años), país de origen (español *versus* no español), y CD4 basales (< 200 células/mm³ *versus* > 350). En cuanto a los factores que se asociaron de manera estadísticamente significativa a menor riesgo de coinfección VIH/VHC se encontraron los siguientes: nivel de estudios (secundarios *versus* primarios/ninguno, y universitarios *versus* primarios/ninguno), categoría de transmisión (homosexual *versus* heterosexual), década de nacimiento (> 1980 *versus* < 1960 , y 1971-80 *versus* < 1960), y año de inclusión en la cohorte (2008-09 *versus* 2004-05) (**tabla 3a**). No se encontró asociación de la carga viral del VIH ni de la variable sexo de forma global, aunque sí se presentaron diferencias relevantes por sexo en la categoría de transmisión (en mujeres la transmisión ADVP tenía OR para coinfección de 33 mientras que en varones el OR subía a 111). El factor supuestamente protector de HSH respecto a heterosexuales para coinfección VIH/VHC se perdía al separar la transmisión por sexos.

Tabla 3a. Análisis univariante de los factores de riesgo asociados a coinfección VIH/VHC.

VARIABLES	VHC +	VHC-	ANÁLISIS UNIVARIANTE
<u>Sexo</u>			
Varón	95 (17,2)	455 (82,8)	OR 0,76 (IC95% 0,5-1,2) $P=0,275$
Mujer	27 (21,4)	99 (78,6)	1
<u>País de origen</u>			
España	104 (22,4)	360 (77,6)	OR 3,11 (IC95% 1,8-4,3) $P<0,0001$
Otro	18 (8,5)	194 (91,5)	1
<u>Nivel de estudios</u>			
Ninguno/primario	28 (36,4)	49 (63,6)	1
Secundario	72 (20,1)	274 (79,9)	OR 0,46 (IC95% 0,3-0,8) $P=0,004$
Universitario	16 (14,8)	192 (85,2)	OR 0,15 (IC95% 0,07-0,30) $P<0,0001$
No consta	6 (13,3)	39 (86,7)	OR 0,27 (IC95% 0,10-0,71) $P=0,008$
<u>Transmisión</u>			
ADVP	86 (87,7)	12 (12,3)	OR 73 (IC95% 34-157) $P<0,0001$
HSH	13 (3,9)	318 (96,1)	OR 0,42 (IC95% 0,20-0,86) $P=0,019^*$
HTX	19 (8,9)	194 (91,1)	1
Otros	4 (11,7)	30 (88,3)	OR 1,4 (IC95% 0,43-4,28) $P=0,597$
<u>Década nacimiento</u>			
≤1960	26 (27,6)	68 (72,4)	1
1961-70	74 (32,7)	152 (67,3)	OR 1,27 (IC95% 0,75-2,16) $P=0,372$
1971-80	20 (8)	229 (92)	OR 0,23 (IC95% 0,12-0,43) $P<0,0001$
≥1981	2 (1,8)	105 (98,2)	OR 0,05 (IC95% 0,01-0,21) $P<0,0001$
<u>Edad de entrada</u>			
≤30 años	6 (3,3)	176 (96,7)	1
31-40 años	40 (15,6)	216 (84,4)	OR 5,4 (IC95% 2,25-13,10) $P<0,0001$
41-50 años	62 (35)	115 (65)	OR 15,8 (IC95% 6,62-37,75) $P<0,0001$
>50 años	14 (23)	47 (77)	OR 8,7 (IC95% 3,2-24) $P<0,0001$

<u>Año de inclusión</u>			
2004-05	40 (25,3)	118 (74,7)	1
2006-07	35 (23,6)	113 (76,4)	OR 0,91 (IC95% 0,54-1,54) <i>P</i> =0,735
2008-09	15 (8,9)	152 (91,1)	OR 0,29 (IC95% 0,15-0,55) <i>P</i> <0,0001
2010-11	17 (15,4)	93 (84,6)	OR 0,54 (IC95% 0,28-1,01) <i>P</i> =0,054
2012-13	15 (16,1)	78 (83,9)	OR 0,57 (IC95% 0,29-1,09) <i>P</i> =0,092
<u>Linfocitos T CD4+</u>			
< 200 células/μL	48 (24,9)	148 (75,1)	OR 1,92 (IC95% 1,23-3,01) <i>P</i> =0,004
200-350 células/μL	27 (17,5)	127 (82,5)	OR 1,26 (IC95% 0,75-2,11) <i>P</i> =0,378
>350 células/μL	47 (14,4)	279 (85,6)	1
<u>ARN VIH basal</u>			
< 4 log	39 (24,3)	121 (75,7)	1
4-5 log	49 (18,1)	270 (81,9)	OR 0,56 (IC95% 0,35-0,90) <i>P</i> =0,052
>5 log	34 (17,2)	163 (82,8)	OR 0,65 (IC95% 0,38-1,08) <i>P</i> =0,099

*El factor supuestamente protector de HSH respecto a heterosexuales para coinfección VIH/VHC se perdía al separar la transmisión por sexos. **En mujeres:**

<u>Transmisión</u>			
ADVP	16 (80)	4 (20)	OR 33,4 (IC95% 9,5-118) <i>P</i> <0,0001
HSH	0 (0)	0 (0)	-
HTX	11 (10,7)	92 (89,3)	1
Otros	0 (0)	3 (100)	-

En hombres:

<u>Transmisión</u>			
ADVP	70 (89,7)	8 (10,3)	OR 111 (IC95% 40-311) <i>P</i> <0,0001
HSH	13 (3,9)	318 (96,1)	OR 0,52 (IC95% 0,21-1,30) <i>P</i> =0,160
HTX	8 (7,3)	102 (92,7)	1
Otros	4 (12,9)	27 (87,1)	OR 1,9 (IC95% 0,53-6,75) <i>P</i> =0,327

En cuanto al análisis multivariante, primero se probó la interacción entre década de nacimiento y categoría de transmisión en el modelo máximo con interacción, no siendo significativa ($P=0,2511$), por lo que se eliminó y se realizó un modelo predictivo ajustado. La estrategia de modelización se realizó partiendo de todas las variables disponibles y eliminando en cada paso la variable que menos contribuía por tener la mayor P (método de eliminación progresiva o “*backward strategy*”). Los factores relacionados independientemente con la prevalencia de coinfección VIH/VHC fueron categoría de transmisión (ADVP *versus* heterosexual, OR 75,7; IC95% 33-172; $P<0,0001$), década de nacimiento (>1980 *versus* <1960 , OR 0,07; IC95% 0,01-0,39; $P=0,003$) (1971-80 *versus* <1960 , OR 0,18; IC95% 0,07-0,44; $P<0,0001$) y nivel de estudios (secundarios o universitarios *versus* ninguno/primario, OR 0,66; IC95% 0,46-0,95; $P=0,027$). No permanecieron estadísticamente significativas en el análisis multivariante el resto de variables que sí lo fueron en el análisis univariante (país de origen, nivel de estudios, CD4, categoría de riesgo HSH y año de inclusión en la cohorte) (**tabla 3b**).

Tabla 3b. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a coinfección VIH/VHC.

VARIABLES	VHC +	VHC-	ANÁLISIS MULTIVARIANTE
<u>Transmisión</u>			
ADVP	86 (87,7)	12 (12,3)	OR 75,7 (IC95% 33-172) $P<0,0001$
HSH	13 (3,9)	318 (96,1)	OR 0,56 (IC95% 0,27-1,20) $P=0,135$
HTX	19 (8,9)	194 (91,1)	1
Otros	4 (11,7)	30 (88,3)	OR 1,28 (IC95% 0,39-4,20) $P=0,679$
<u>Década nacimiento</u>			
≤1960	26 (27,6)	68 (72,4)	1
1961-70	74 (32,7)	152 (67,3)	OR 0,74 (IC95% 0,35-1,6) $P=0,446$
1971-80	20 (8)	229 (92)	OR 0,18 (IC95% 0,07-0,44) $P<0,0001$
≥1981	2 (1,8)	105 (98,2)	OR 0,07 (IC95% 0,01-0,39) $P=0,003$
<u>Nivel de estudios</u>			
Ninguno/primario	28 (36,4)	49 (63,6)	1
Secundario	72 (20,1)	274 (79,9)	OR 0,66 (IC95% 0,46-0,95) $P=0,027$ (por cada cambio de categoría)
Universitario	16 (14,8)	192 (85,2)	

5.2.6. Factores de riesgo para la coinfección VHB/VIH

En el análisis univariante sólo una variable (país de nacimiento) resultó asociada a la prevalencia de coinfección VIH/VHB (factor protector de España respecto a otros países, OR 0,44; IC95% 0,20-0,94, $P=0,034$). Además, dos variables quedaron cerca de parecer relacionadas con coinfección VIH/VHB: década de nacimiento (1971-80 *versus* <1960, OR 0,36; IC95% 0,12-1,05; $P=0,062$) y carga viral del VIH (>5 log *versus* <4 log, OR 3,4; IC95% 0,94-12,2; $P=0,062$) (tabla 4a).

Tabla 4a. Análisis univariante de los factores de riesgo asociados a coinfección VIH/VHB.

VARIABLES	VHB +	VHB-	ANÁLISIS UNIVARIANTE
<u>Sexo</u>			
Varón	25 (4,5)	525 (95,5)	OR 1,95 (IC95% 0,58-6,58) <i>P</i> =0,280
Mujer	3 (2,3)	123 (87,7)	1
<u>País de origen</u>			
España	14 (3)	450 (97)	OR 0,44 (IC95% 0,20-0,94) <i>P</i> =0,034
Otro	14 (6,6)	198 (93,4)	1
<u>Nivel de estudios</u>			
Ninguno/primario	1 (1,3)	76 (98,7)	1
Secundario	17 (4,9)	329 (95,1)	OR 0,28 (IC95% 0,02-3,21) <i>P</i> =0,308
Universitario	8 (3,8)	200 (96,2)	OR 1,11 (IC95% 0,25-4,97) <i>P</i> =0,891
No consta	2 (4,4)	43 (95,6)	OR 0,86 (IC95% 0,17-4,19) <i>P</i> =0,852
<u>Transmisión</u>			
ADVP	4 (4,1)	94 (95,9)	OR 0,96 (IC95% 0,29-3,21) <i>P</i> =0,953
HSH	14 (4,2)	317 (95,8)	OR 1,00 (IC95% 0,42-2,35) <i>P</i> =0,998
HTX	9 (4,2)	204 (95,8)	1
Otros	1 (2,9)	33 (97,1)	OR 0,68 (IC95% 0,08-5,6) <i>P</i> =0,726
<u>Década nacimiento</u>			
≤1960	7 (7,4)	87 (92,6)	1
1961-70	8 (3,5)	218 (96,5)	OR 0,46 (IC95% 0,16-1,30) <i>P</i> =0,141
1971-80	7 (2,9)	242 (97,1)	OR 0,36 (IC95% 0,12-1,05) <i>P</i> =0,062
≥1981	6 (5,6)	101 (94,4)	OR 0,74 (IC95% 0,24-2,28) <i>P</i> =0,598
<u>Edad de entrada</u>			
≤30 años	10 (5,5)	172 (94,5)	1
31-40 años	7 (2,7)	249 (97,3)	OR 0,48 (IC95% 0,18-1,3) <i>P</i> =0,148
41-50 años	7 (3,9)	170 (96,1)	OR 0,7 (IC95% 0,26-1,29) <i>P</i> =0,494
>50 años	4 (6,5)	57 (93,5)	OR 1,2 (IC95% 0,362-3,99) <i>P</i> =0,758

<u>Año de inclusión</u>			
2004-05	10 (6,3)	148 (93,7)	1
2006-07	5 (3,3)	143 (96,7)	OR 0,52 (IC95% 0,17-1,55) <i>P</i> =0,240
2008-09	5 (2,9)	162 (97,1)	OR 0,46 (IC95% 0,15-1,37) <i>P</i> =0,161
2010-11	4 (3,6)	106 (96,4)	OR 0,56 (IC95% 0,17-1,83) <i>P</i> =0,336
2012-13	4 (4,3)	89 (95,7)	OR 0,66 (IC95% 0,2-2,2) <i>P</i> =0,502
<u>Linfocitos T CD4+</u>			
< 200 células/μL	11 (5,6)	185 (94,4)	OR 1,55 (IC95% 0,67-3,6) <i>P</i> =0,301
200-350 células/μL	5 (3,2)	149 (96,8)	OR 0,88 (IC95% 0,3-2,5) <i>P</i> =0,810
>350 células/μL	12 (3,6)	314 (96,4)	1
<u>ARN VIH basal</u>			
< 4 log	3 (1,8)	157 (98,2)	1
4-5 log	13 (4)	306 (96)	OR 2,22 (IC95% 0,62-7,91) <i>P</i> =0,218
>5 log	12 (6)	185 (94)	OR 3,4 (IC95% 0,94-12,24) <i>P</i> =0,062

En el análisis de regresión logística multivariante sólo una variable consiguió demostrar asociación con la infección por el VHB en pacientes infectados por el VIH: carga viral del VIH (a mayor categoría de carga viral, más riesgo de coinfección, OR 1,7; IC95% 1,0004-3,02; *P*=0.048). La variable década de nacimiento, al igual que en el modelo univariante, quedó cerca de demostrar su asociación con coinfección (1971-80 *versus* <1960, OR 0,36; IC95% 0,12-1,05; *P*=0.062) (**tabla 4b**).

Tabla 4b. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a coinfección VIH/VHB.

VARIABLES	VHB +	VHB-	ANÁLISIS MULTIVARIANTE
<u>ARN VIH basal</u>			
< 4 log	3 (1,8)	157 (98,2)	
4-5 log	13 (4)	306 (96)	OR 1,74 (IC95% 1,0004-3,021) <i>P</i> =0,0498 (por cada cambio de categoría de carga viral)
>5 log	12 (6)	185 (94)	

5.3. Evaluación del potencial impacto del tratamiento frente al VHC y la carga viral comunitaria de VHC en la evolución de su prevalencia en pacientes infectados por el VIH.

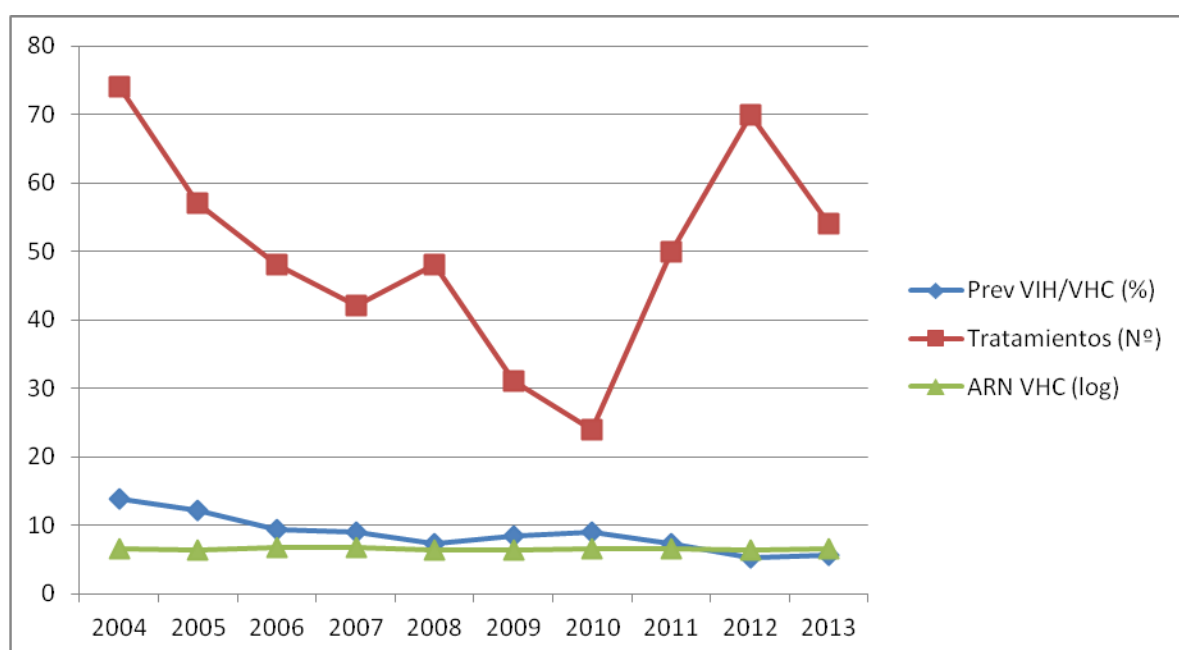
Para evaluar la potencial influencia en la erradicación del VHC en pacientes coinfectados producida por los tratamientos contra el VHC y el descenso de prevalencia seriada de coinfección, llevamos a cabo análisis adicionales en los casi 900 pacientes VIH positivos con infección por VHC seguidos en la consulta monográfica de VIH del Hospital Ramón y Caja de Madrid. Determinamos, durante el periodo de estudio, el número de pacientes que recibieron nuevo tratamiento frente al VHC cada año, la carga viral comunitaria en las 5130 muestras procesadas para cuantificación de ARN de VHC y la prevalencia seriada de coinfección VIH/VHC.

El número de tratamientos nuevos frente al VHC presentó tendencia a la disminución (de 74 a 50 tratamientos por año) del 2004 al 2011, aunque en 2012 se volvió a experimentar un aumento del número de tratamientos por la inclusión de pacientes en ensayos clínicos en los que se utilizaron nuevos fármacos con actividad antiviral directa como sofosbuvir y daclatasvir, o clases nuevas de fármacos clásicos con menos efectos secundarios como el interferón lambda pegilado, volviendo a cifras de 70 tratamientos por año.

Se calculó la media de ARN de VHC por año de un total de 5130 muestras (seleccionando la muestra de mayor carga viral por cada paciente y año) solicitadas de 2004 a 2013 en el Hospital Ramón y Cajal de un total de casi 900 pacientes coinfectados. La carga viral de VHC poblacional anual se mantuvo estable en torno a 6.5 log (**figura 6**).

En contraste, como se dijo en el apartado 5.1.1, la prevalencia de coinfección VIH/VHC en la población de referencia (área sanitaria IV) experimentó un descenso significativo del 13,04% (IC95% 11,54-15,65) en 2004-05 al 5,39% (IC95% 4,51-6,38) en 2012-13 ($P<0,0001$), siendo la pendiente de esta disminución menor que la observada en los pacientes que entraron en la cohorte de estudio (CoRIS).

Figura 6. Tratamientos frente al VHC, carga viral de VHC comunitaria y prevalencia seriada de VHC en todos los pacientes VIH positivos del Hospital Ramón y Cajal (área sanitaria IV).



5.4. Dinámica poblacional.

Para estudiar la contribución de la población global a los cambios de la prevalencia de VHC y VHB en pacientes VIH positivos comparamos los datos de los pacientes de nuestra población de estudio (los infectados por el VIH seguidos en el Hospital Ramón y Cajal e incluidos en CoRIS) con la población de referencia (todos los pacientes VIH positivos y VIH negativos del Hospital Ramón y Cajal/área sanitaria 4 de la CAM). Los datos de la población de referencia ya se analizaron en el apartado 5.1.

Figura 7. Prevalencia seriada de infección por VHC en pacientes VIH+ incluidos en CoRIS (aportados por el H. Ramón y Cajal), y en todos los pacientes VIH positivos y negativos del Hospital Ramón y Cajal (RyC)/área sanitaria IV.

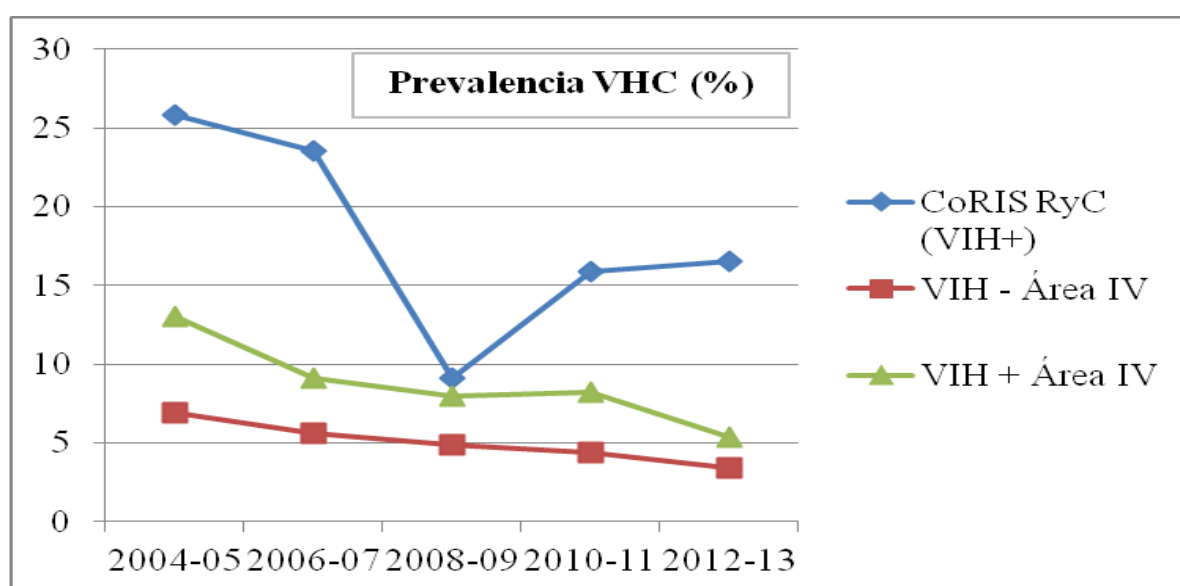
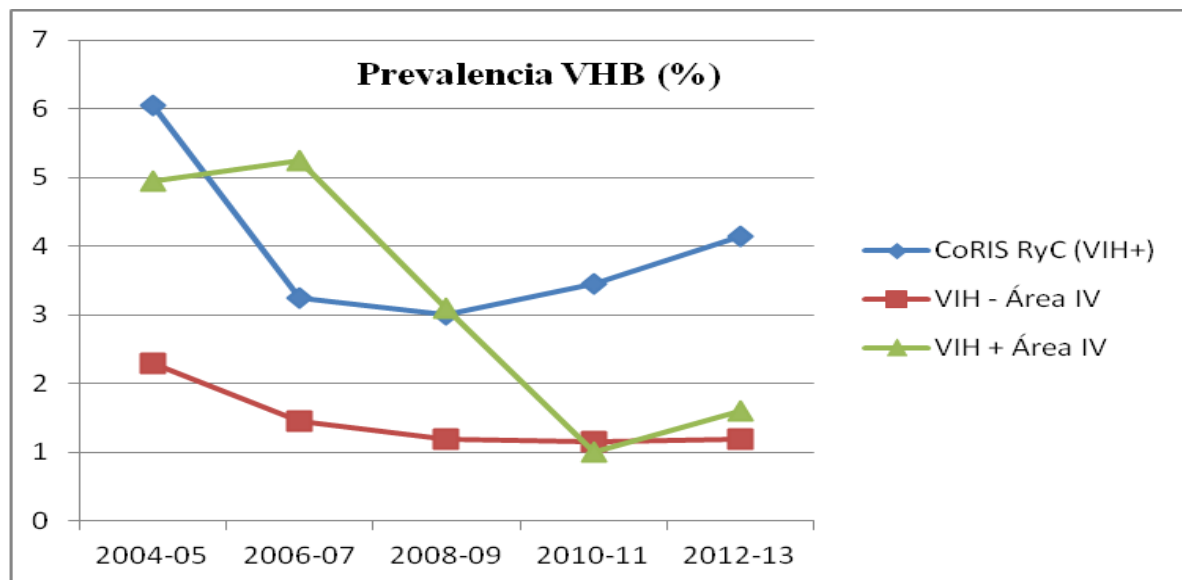


Figura 8. Prevalencia seriada de infección por VHB en pacientes VIH+ incluídos en CoRIS (aportados por el H. Ramón y Cajal), y en todos los pacientes VIH positivos y negativos del H. Ramón y Cajal (RyC)/área sanitaria IV.

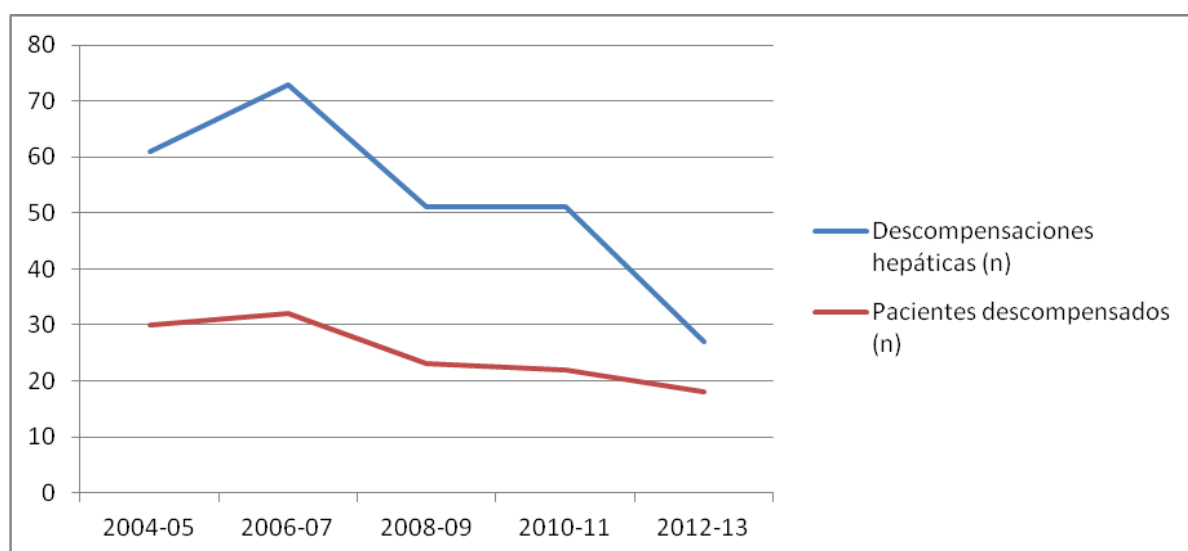


5.5. Impacto clínico de la coinfección por VHC y VHB: morbilidad por hepatopatía crónica terminal.

5.5.1. Episodios de descompensación hepática.

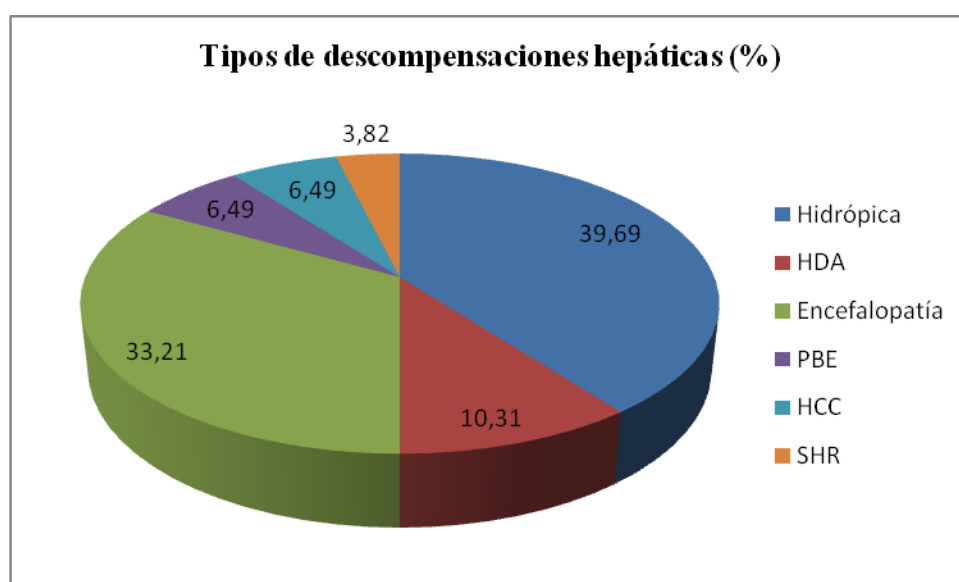
Durante los 10 años del periodo de estudio se produjeron 262 episodios de descompensación hepática (cualquier episodio de 125 pacientes, no solo el primero) teniendo en cuenta los casos acaecidos en todos los pacientes atendidos en la consulta de Infección por VIH del Hospital Ramón y Cajal (media de 2.119 pacientes VIH-positivo, de los cuales 887 están coinfectados por VHC y/o VHB). Se produjo un descenso del número de eventos en el tiempo, disminuyendo de 61 casos en 2004-05 a 27 en 2012-13, $p=0,15$, **figura 9**. El descenso en el número de eventos se acompañó de disminución en el número de pacientes descompensados, decreciendo de 30 pacientes en 2004-05 a 18 en 2012-13, $p=0,65$.

Figura 9. Evolución en el tiempo del número de episodios de descompensación hepática y número de pacientes descompensados VIH + del 2004 al 2013 atendidos en el Hospital Ramón y Cajal.



La edad mediana de los pacientes que sufrieron episodio de descompensación fue de 46 años (43-48). De los 262 casos, 104 (39,69%) correspondieron a descompensaciones hidrópicas, 87 (33,21%) a encefalopatía hepática, 27 (10,31%) a hemorragia digestiva alta (HDA), 17 (6,49%) a peritonitis bacteriana espontánea (PBE), 17 (6,49%) a hepatocarcinoma (HCC) y 10 (3,82%) a síndrome hepatorenal (SHR), **figura 10**.

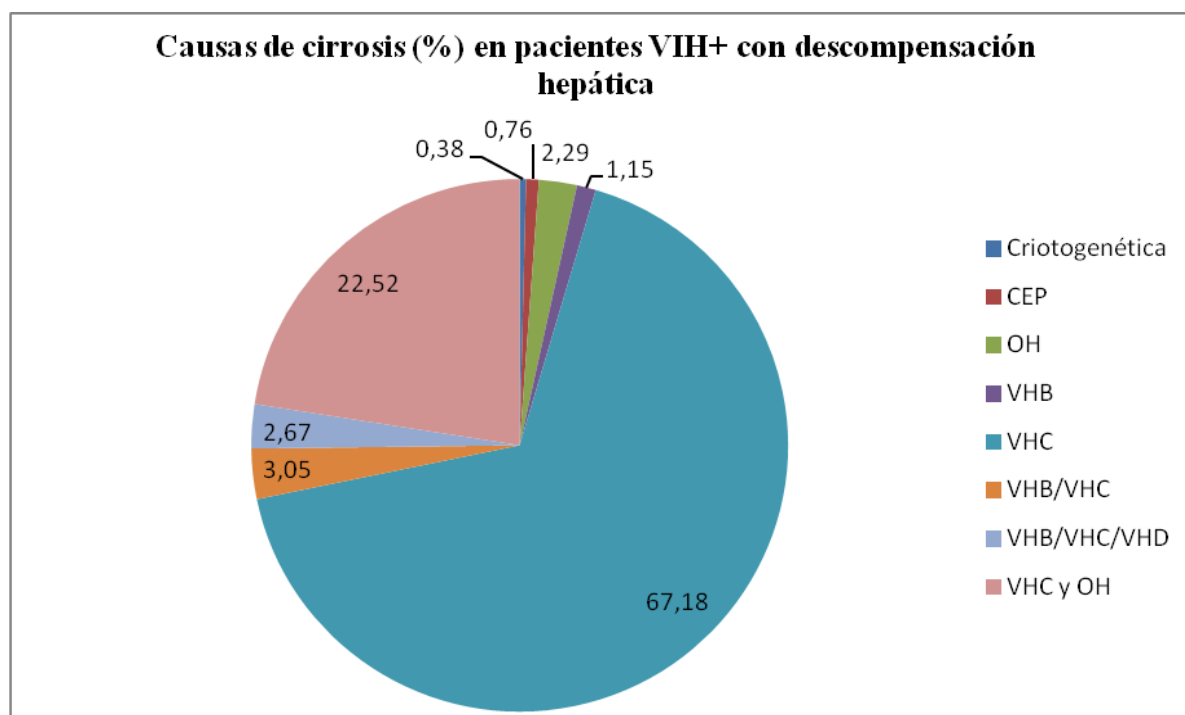
Figura 10. Frecuencias de los distintos eventos de descompensación hepática en pacientes VIH-positivo con cirrosis hepática atendidos en la Consulta de Infección por VIH del Hospital Ramón y Cajal en la década 2004-2013.



HDA, hemorragia digestiva alta. **PBE**, peritonitis bacteriana espontánea. **HCC**, carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma. **SHR**, síndrome hepatorenal.

Las causas de cirrosis de los pacientes VIH-positivo con episodios de descompensación hepática fueron, por orden de frecuencia, la infección por el VHC (176 casos, 67,18%), VHC y cirrosis etílica (59 casos, 22,52%), coinfección VHB/VHC (8 casos, 3,05%), coinfección VHC/VHB/VHD (7 casos, 2,67%), cirrosis etílica (6 casos, 2,29%), colangitis esclerosante primaria (2 casos, 0,76%) y 1 caso de cirrosis criptogénica (0,38%), **figura 11**.

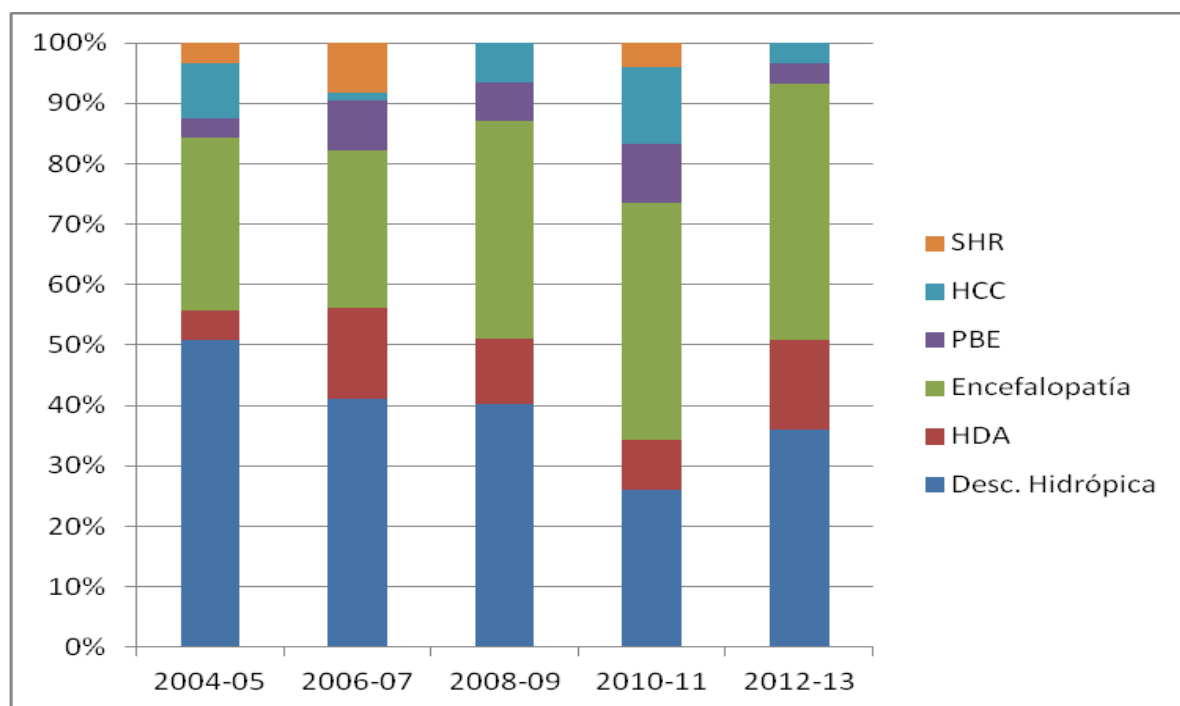
Figura 11. Frecuencias de las causas de cirrosis en los pacientes VIH-positivo atendidos en la consulta de Infección por VIH del Hospital Ramón y Cajal que sufrieron descompensación hepática del 2004 al 2013.



OH, cirrosis etílica exclusivamente. **CEP**, colangitis esclerosante primaria. En algunos casos de cirrosis viral hay añadido daño por consumo de alcohol.

Las descompensaciones hidrópicas disminuyeron del 50,82% del total de episodios de descompensación hepática en 2004-2005 al 36,04% en 2012-2013 ($p=0,39$) mientras que los episodios de encefalopatía hepática aumentaron del 28,50% en 2004-05 al 42,45% en 2012-13 ($p=0,34$) y los he hemorragia digestiva alta del 4,92% en 2004-05 al 14,81% en 2012-13 ($p=0,19$), **figura 12**. En el resto de eventos las diferencias fueron menores y tampoco resultaron estadísticamente significativas.

Figura 12. Evolución de la distribución de los diferentes tipos de descompensación hepática en pacientes VIH-positivo del Hospital Ramón y Cajal en la última década.



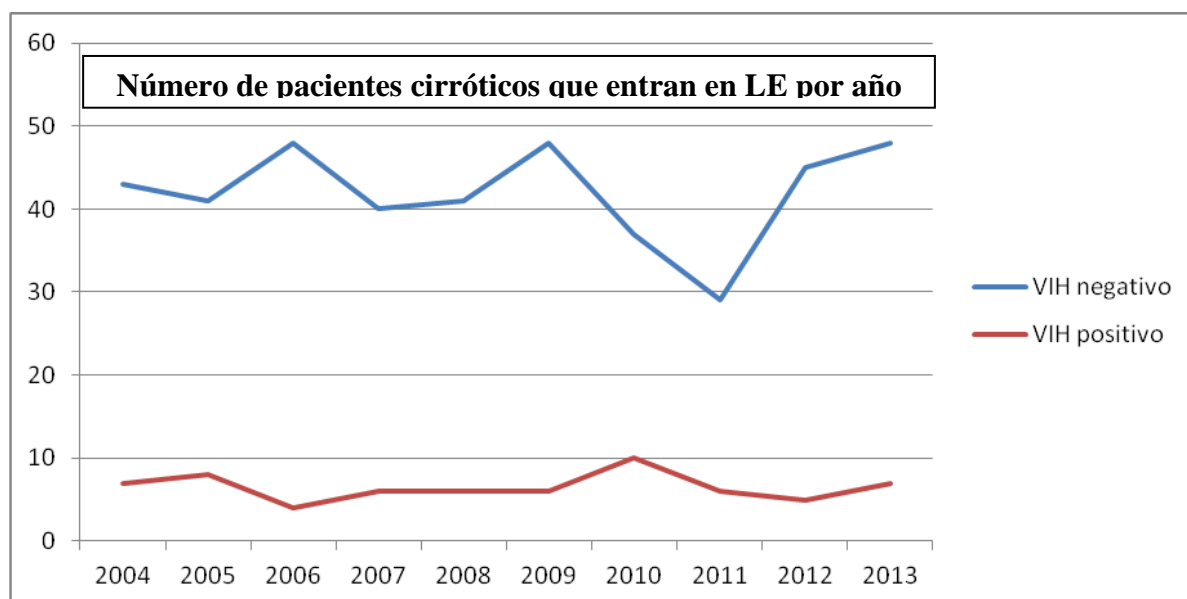
HDA, hemorragia digestiva alta. **PBE**, peritonitis bacteriana espontánea. **HCC**, carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma. **SHR**, síndrome hepatorenal.

5.5.2. Trasplante hepático

En los últimos diez años entraron en lista de trasplante hepático del Hospital Ramón y Cajal 485 pacientes con cirrosis hepática (viral y no viral), de los cuales 65 presentaban infección por el VIH. Si centramos nuestra atención en los pacientes con cirrosis hepática de origen viral el número total de pacientes incluidos en lista de espera de trasplante descende a 290 pacientes (de los cuales 64 eran VIH-positivo).

El número de pacientes con cirrosis hepática que se incluyeron en lista de espera de trasplante hepático cada año durante el periodo de estudio no varió significativamente, **figura 13.**

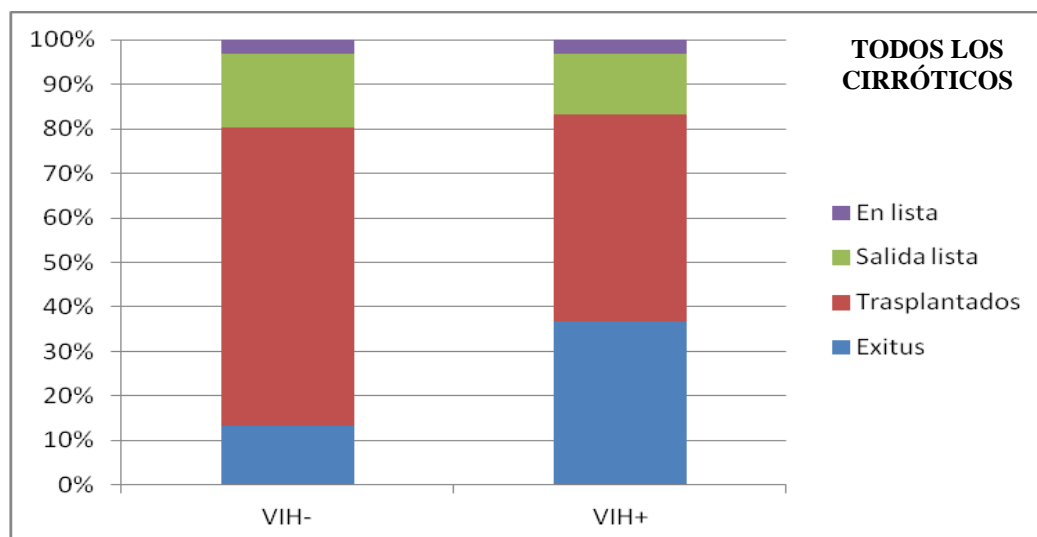
Figura 13. Número de pacientes que se incluyen en lista de espera de trasplante hepático en el H. Ramón y Cajal del 2004 al 2013.



LE, lista de espera de trasplante hepático.

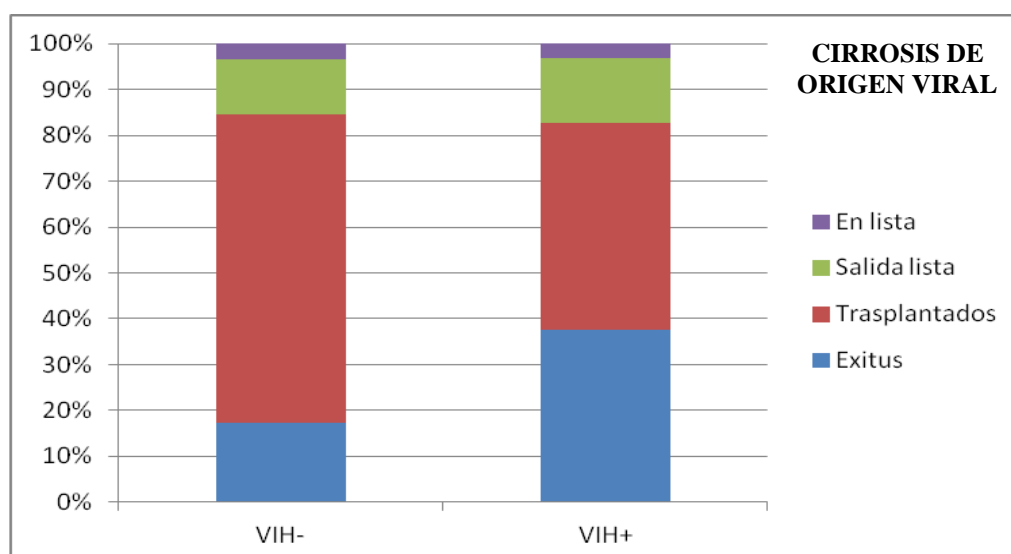
La distribución de los pacientes VIH-positivo y VIH-negativo en lista de espera de trasplante hepático, mortalidad, trasplantados y salida de la lista en todos los pacientes cirróticos (n=485) queda representada en la **figura 14**.

Figura 14. Frecuencia de mortalidad, trasplante hepático, lista de espera y salida de lista de pacientes VIH-negativo y VIH-positivo con cirrosis de cualquier etiología del 2004 al 2013 en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.



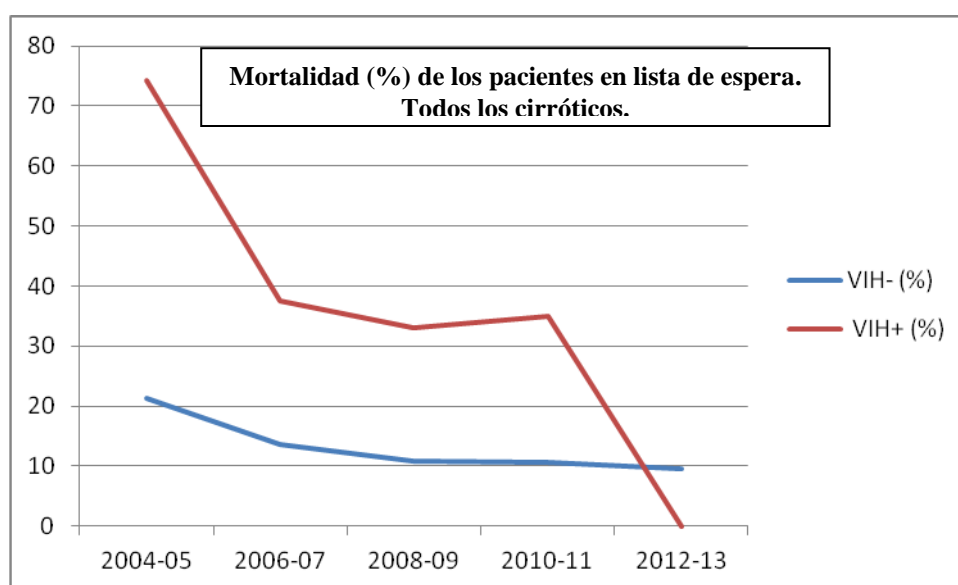
Si atendemos sólo a los pacientes con cirrosis de origen viral (n=290) la distribución de lista de espera de trasplante hepático, mortalidad, trasplantados y salida de la lista difiere poco de la presentada por todos los cirróticos, **figura 15**.

Figura 15. Frecuencia de mortalidad, trasplante hepático, lista de espera y salida de lista de pacientes VIH-negativo y VIH-positivo con cirrosis de etiología viral del 2004 al 2013 en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.



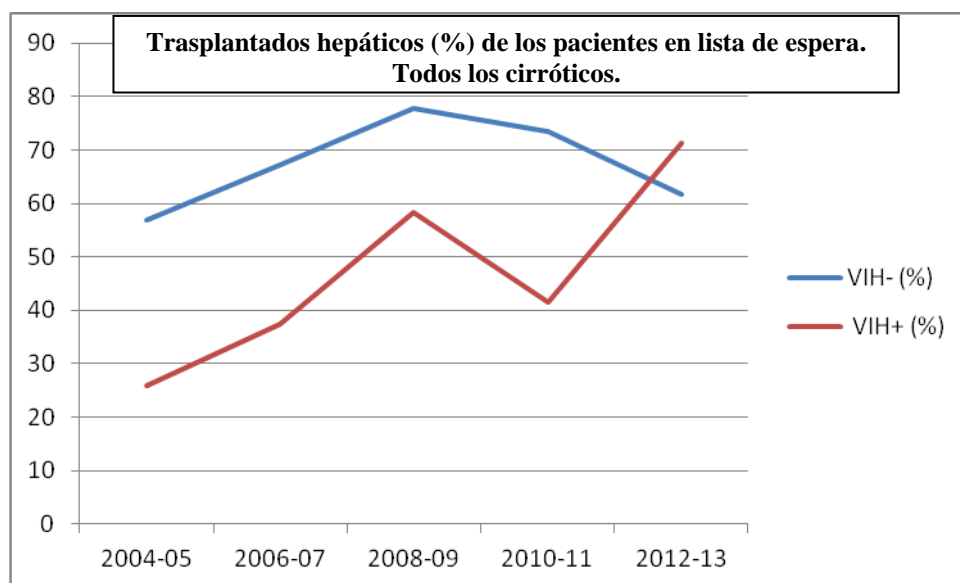
Encontramos una disminución sinifcativa de la mortalidad de los pacientes cirróticos en los 10 años de estudio mientras se encontraban en lista de espera de trasplante hepático. El descenso fue significativo en los pacientes VIH-negativo (del 21,2% en 2004-05 al 9,5% en 2012-13), pero especialmente marcado en los pacientes VIH-positivo (grupo en el que la mortalidad el lista de espera decreció del 74,2% en 2004-05 al 0% en 2012-13), **figura 16**.

Figura 16. Evolución de la mortalidad (%) en los pacientes cirróticos (cualquier causa) incluidos en lista de espera de trasplante hepático VIH-positivo y VIH-negativo del Hospital Ramón y Cajal en la última década.



Este descenso en la mortalidad en los pacientes en lista de espera se acompaña de un aumento casi paralelo en la proporción de pacientes trasplantados, especialmente entre los pacientes VIH-positivo, donde el porcentaje de trasplantes hepáticos aumentó del 25,9% en 2004-05 al 71,4% en 2012-13. En los pacientes VIH-negativo se produjo un aumento de la proporción de trasplantes del 57,0% en 2004-05 al 77,9% en 2008-09, periodo a partir del cual inicia descenso hasta el 61,7% en 2012-13 (**figura 17**), coincidiendo con la estabilización de la mortalidad en este grupo en la segunda mitad del periodo de estudio, **figura 16**.

Figura 17. Evolución de trasplantes (%) en los pacientes cirróticos (cualquier causa) incluidos en lista de espera de trasplante hepático VIH-positivo y VIH-negativo del Hospital Ramón y Cajal en la última década.



Los datos de mortalidad y trasplantes en pacientes con cirrosis debida a infección por VHC son muy similares a los datos del conjunto de cirróticos, **figuras 18 y 19**.

Figura 18. Evolución de la mortalidad (%) en los pacientes cirróticos (por VHC) incluidos en lista de espera de trasplante hepático VIH-positivo y VIH-negativo del Hospital Ramón y Cajal en la última década.

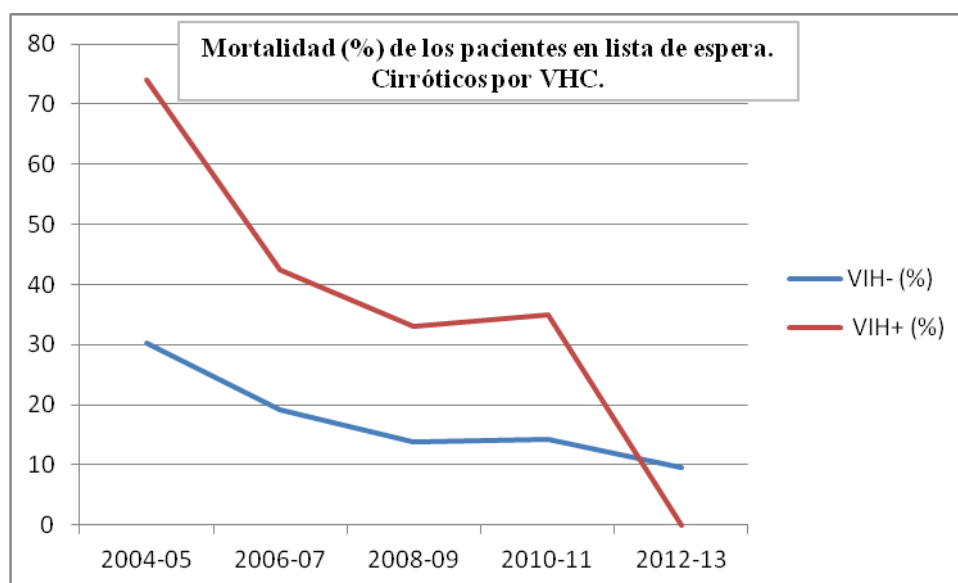
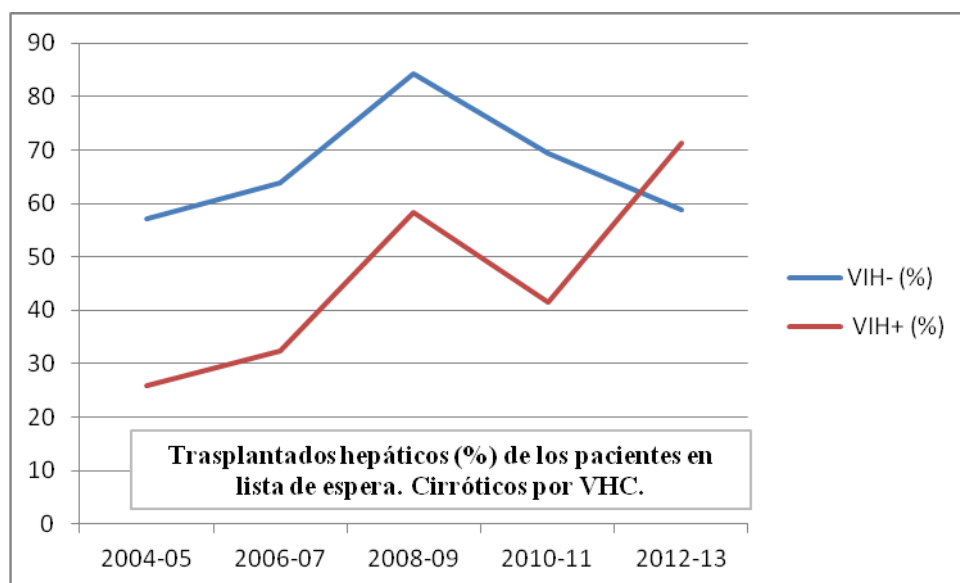


Figura 19. Evolución de trasplantes (%) en los pacientes cirróticos (por VHC) incluidos en lista de espera de trasplante hepático VIH-positivo y VIH-negativo del Hospital Ramón y Cajal en la última década.



La diferencia de supervivencia después del trasplante hepático entre los pacientes VIH-positivo y los pacientes no infectados por el VIH con cirrosis hepática de cualquier causa no fue estadísticamente significativa ($p=0,65$), **tabla 5**.

Tabla 5. Supervivencia de los pacientes VIH-positivo y VIH-negativo trasplantados hepáticos del 2004 al 2013 con cirrosis de cualquier etiología.

	<u>Supervivencia VIH-positivo</u> (n=30)	<u>Supervivencia VIH-negativo</u> (n=281)
1 año después del TH	90%	78%
3 (1095 días)	81%	67%
5 (1825 días)	81%	60%

TH, trasplante hepático.

Tampoco resultó significativa la diferencia de supervivencia entre pacientes con y sin la infección por el VIH entre los cirróticos de origen viral tras el trasplante hepático, aunque las diferencias son importantes, **tabla 6**.

Tabla 6. Supervivencia de los pacientes VIH-positivo y VIH-negativo trasplantados hepáticos del 2004 al 2013 con cirrosis de etiología viral.

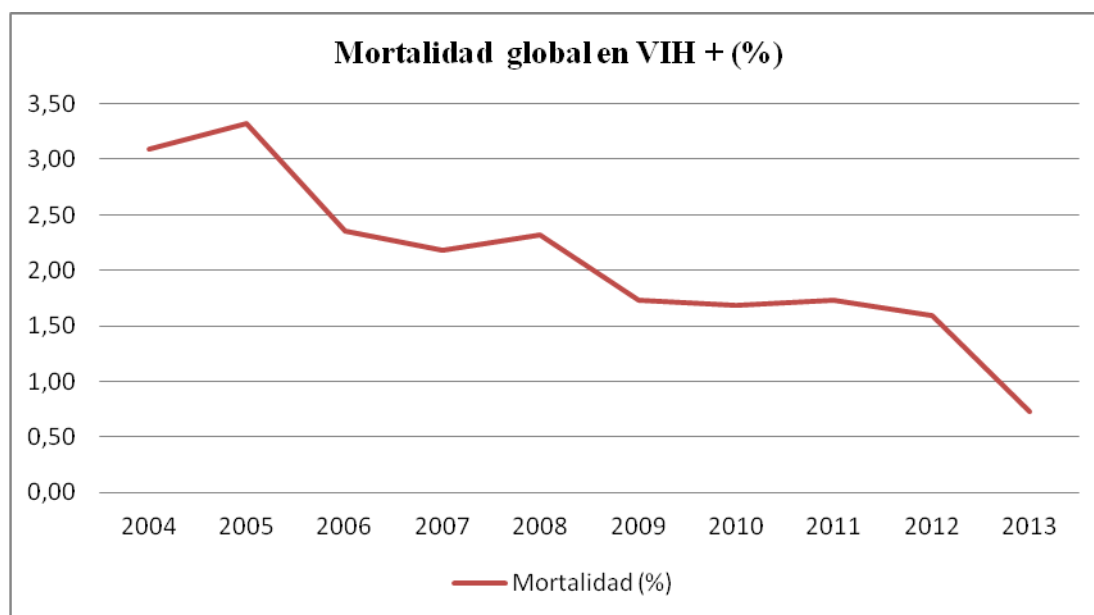
	<u>Supervivencia VIH-positivo</u> (n=29)	<u>Supervivencia VIH-negativo</u> (n=152)
1 año después del TH	89%	76%
3 (1095 días)	80%	59%
5 (1825 días)	80%	49%

TH, trasplante hepático.

5.5.3. Mortalidad global y asociada a hepatopatía crónica terminal.

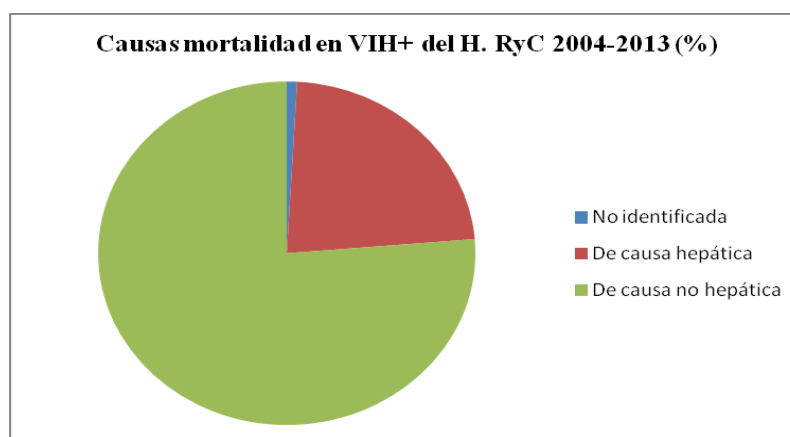
Se produjeron 456 muertes en los 10 años de estudio de una media anual de 2200 pacientes atendidos en la consulta de Infección por VIH del Hospital Ramón y Cajal. La mortalidad global descendió del 3,09% en 2004 al 0,73% en 2013 ($p<0,0001$), **figura 20**.

Figura 20. Mortalidad de los pacientes atendidos en la consulta de Infección por VIH del Hospital Ramón y Cajal del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2013.



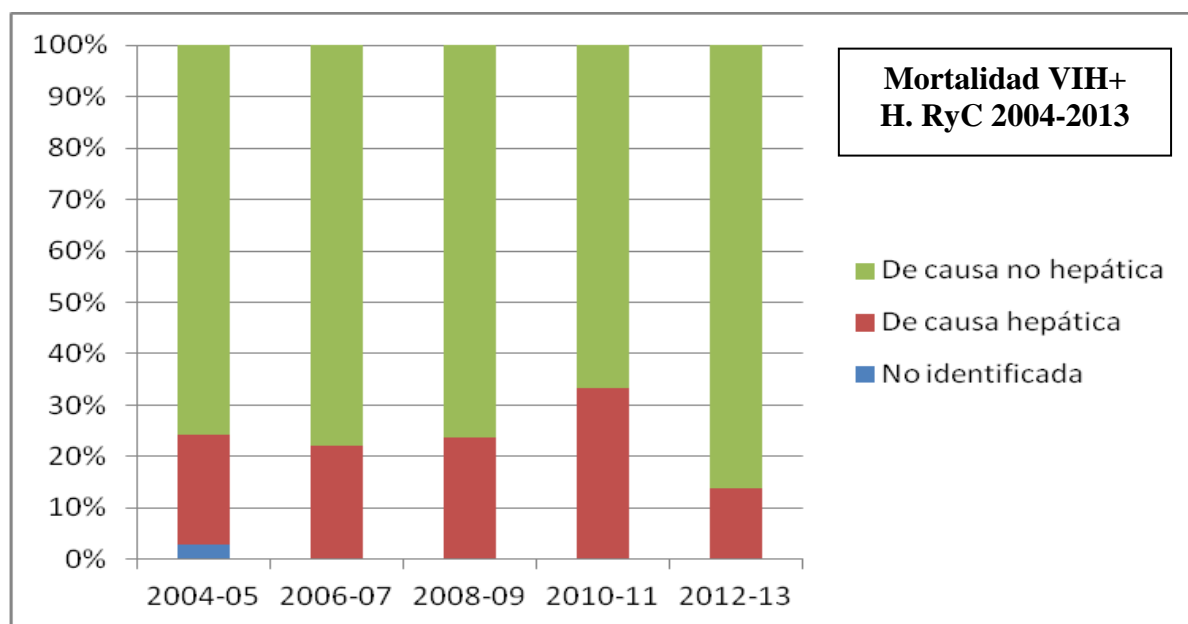
En casi 1 de cada 4 pacientes infectados por VIH y fallecidos del 2004 al 2013 la causa de la mortalidad estaba relacionada con enfermedad hepática avanzada (23%), **figura 21**.

Figura 21. Mortalidad relacionada con enfermedad hepática en los pacientes VIH-positivo del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, 2004-2013.



La evolución de la mortalidad relacionada con enfermedad hepática en los pacientes VIH-positivo fue de aumento desde el 21,28% en 2004-05 al 33,33% en 2010-2011 ($p>0,05$) con posterior descenso hasta el 13,73% en 2012-2013, ($p=0,64$), **figura 22**.

Figura 22. Evolución de la mortalidad relacionada con enfermedad hepática en los pacientes infectados por el VIH en seguimiento en la consulta del Hospital Ramón y Cajal (H. RyC) 2004-2013.



6. DISCUSIÓN

6.1. Prevalencia de la coinfección en la población de referencia (área sanitaria IV)

- 6.1.1. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHC

- 6.1.2. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHB

6.2. Prevalencia y factores de riesgo de coinfección en los pacientes atendidos en la consulta de infección por VIH.

- 6.2.1. Características generales de la población de estudio.

- 6.2.2. Prevalencia de coinfección VIH/VHC.

- 6.2.3. Prevalencia de coinfección VIH/VHB.

- 6.2.4. Prevalencia de triple infección VIH/VHB/VHC.

- 6.2.5. Factores de riesgo para la coinfección VHC/VIH.

- 6.2.6. Factores de riesgo para la coinfección VHB/VIH.

6.3. Evaluación del potencial impacto del tratamiento frente al VHC y la carga viral comunitaria de VHC en la evolución de su prevalencia en pacientes infectados por el VIH.

6.4. Dinámica poblacional.

6.5. Impacto clínico de la coinfección por VHC y VHB: morbimortalidad por hepatopatía crónica terminal.

6.6 Limitaciones del estudio.

6.1. Prevalencia de la coinfección en la población de referencia (área sanitaria IV).

6.1.1. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHC.

En la población de referencia (todos los pacientes VIH positivos atendidos en el hospital terciario Ramón y Cajal de Madrid) se ha producido una disminución de más del 50% de la prevalencia de coinfección VIH/VHC en la última década, bajando del 13% en 2004 al 5,3% en 2013. Este descenso se ve acompañado de una disminución de casi la misma magnitud en la prevalencia de hepatitis C en la población global (del 7,2 al 3,6%) y en la población VIH negativa (del 7,01 al 3,5%). La caída de la prevalencia de coinfección también se produjo en la población de estudio (pacientes VIH positivos del Hospital Ramón y Cajal incluidos en CoRIS). Esta tendencia coincide con la observada en otra publicación española en la que se observó disminución de prevalencia de coinfección del 73,8% en 1997 al 19,8% en 2006 [30]. El descenso de infección por el VHC en pacientes VIH positivos se debe, en parte, a la disminución de la prevalencia en la población general y a la menor proporción de pacientes UDVP entre los nuevos diagnósticos de infección por VIH. La disminución de la prevalencia de infección por VHC en la población general se produce en un escenario con mayor número de serologías realizadas en nuestra área sanitaria (aumento del 25% en los 10 años de estudio), hecho que no ha supuesto un aumento en el número de diagnósticos. De hecho, el número de pacientes diagnosticados por año ha seguido disminuyendo de manera constante (descenso del 45%) del 2004 al 2013. Otro factor que contribuye a una menor incidencia de la coinfección VIH/VHC, aunque en menor medida, es el control adecuado de la transmisión parenteral asociada a transfusiones de sangre o de hemoderivados. No obstante otros factores parecen influir, como veremos en apartados posteriores.

6.1.2. Prevalencia seriada global de coinfección VIH/VHB

En cuanto a la prevalencia de hepatitis B en pacientes VIH positivos de la población de referencia observamos también un descenso de más del 50% en los últimos 10 años, pasando del 5% en 2004-05 al 1,6% en 2012-13, con prevalencia global acumulada del 3,18% en los 10 años de estudio. Esta cifra es menor que la presentada por CoRIS del 2004 al 2007 (5,3% de los pacientes VIH+ tenían HBsAg positivo, [14]) y muy inferior a los datos aportados por el estudio estadounidense HOPS (*HIV Outpatient Study*) [57] (prevalencia global acumulada del 8,4% en el periodo 1996-2007, con aumento no significativo del 7,8 al 8,6%). La disminución de la prevalencia de infección por VHB en los pacientes VIH positivos del área de referencia de nuestro estudio fue paralela al descenso de infección por el VHB en personas VIH negativas y en la población global durante los últimos 10 años, sin duda debido a las campañas de vacunación frente al VHB en poblaciones de riesgo y a su incorporación en el Calendario de Inmunización del Sistema Nacional de Salud en los años 90. Como veremos más adelante, las estrategias de vacunación universal frente al VHB parecen igualar la prevalencia de infección por este virus en personas VIH-positivo y VIH-negativo, independientemente de la categoría de riesgo de infección por VIH a la que pertenecen dichos sujetos. El descenso de prevalencia de infección por VHB se produjo en la población global de referencia con aumento del número de muestras procesadas (incremento del 17% en los 10 años de estudio) y disminución del número de casos diagnosticados en un 50%. Por tanto el aumento del número de muestras solicitadas y procesadas no incrementó el número de pacientes identificados.

6.2. Prevalencia y factores de riesgo de coinfección en los pacientes atendidos en la consulta de infección por VIH.

6.2.1. Características generales de la población de estudio.

En la población de estudio predominaron los varones (80%), al igual que en otras series y estudios con pacientes VIH positivos españoles, con edad mediana al diagnóstico en la cuarta década de la vida, datos que están en la línea de la última actualización del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (junio 2013), informe que muestra un porcentaje de varones del 85% entre los nuevos diagnósticos y una edad mediana de 36 años [58]. A su entrada en la cohorte más de la mitad de los pacientes presentaba diagnóstico tardío (niveles de linfocitos TCD4+<350 células/ μ L), cifra mayor que la de algunos estudios españoles [59] pero similares a las cifras presentadas por Martínez M. en su tesis sobre presentadores tardíos en una población VIH positiva de la CoRIS (2004-2010) [60]. En el último informe de vigilancia del VIH/SIDA realizado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) también hay una elevada proporción de diagnósticos tardíos (51% en el periodo 2007-2012) [58], sobre todo entre UDVP y heterosexuales, y en aquéllos con mayor edad al diagnóstico.

Los pacientes con infección por VHC tenían una edad mayor y un recuento de CD4 basal significativamente menor que los no coinfectados (puesto que más de dos terceras partes de aquéllos correspondían a pacientes UDVP), pero estas diferencias no se observaron en los coinfectados por VHB. Al igual que se demuestra en estudios previos en España y otros países occidentales el patrón de transmisión de infección por el VIH revela descenso de la proporción debida a UDVP y heterosexuales (en nuestro estudio la reducción no fue estadísticamente significativa), y aumento significativo del grupo de riesgo de HSH (que pasa del 35 al 61% en la última década). Estos datos son casi idénticos a los aportados por el último informe de vigilancia del VIH/SIDA del Ministerio de Sanidad [58]. La disminución

de UDVP entre los nuevos diagnósticos de VIH ha contribuido a la reducción de coinfección VIH/VHC de manera relevante.

6.2.2. Prevalencia de coinfección VIH/VHC.

En nuestra cohorte prospectiva de pacientes VIH positivos del Hospital Ramón y Cajal incluidos del 2004 al 2013 en la CoRIS describimos un descenso significativo en la prevalencia seriada de VIH/VHC de manera global (del 25% en 2004 al 16% en 2013), con una prevalencia acumulada en el periodo de estudio del 18%. Esta tendencia coincide con la observada en la publicación española de CoRIS en la que se observó disminución de prevalencia de coinfección del 73,8% en 1997 al 19,8% en 2006 [30], y con la disminución mostrada en el estudio norteamericano HOPS [31], donde la prevalencia pasó del 36,7% en 1996 al 19,7% en 2007. En la mayoría de los sistemas de vigilancia serológicos la prevalencia de infección por VHC depende principalmente de la proporción de UDVP en la cohorte de estudio. Cuanto mayor es el porcentaje de UDVP, mayor es la prevalencia de infección por VHC tanto en la población general como en los pacientes VIH-positivo.

Sin embargo en la categoría de transmisión para la infección por VIH UDVP la prevalencia de coinfección presentó un aumento no significativo del 85% en 2004-05 al 100% en 2012-13, en contraste con el estudio de Serrano-Villar et al [48] con datos de CoRIS España (n=7.976) del 2004 al 2011, donde la prevalencia de infección por VHC en UDVP VIH positivos descendía del 92,4 al 81,4% ($P=0,001$), sugiriendo que la disminución de la prevalencia de coinfección se debía no sólo a la menor proporción de UDVP entre los nuevos diagnósticos de VIH sino, que además, se producía menor transmisión del VHC entre los UDVP con infección por VIH. Analizando los pacientes UDVP incluidos en 2012-2013 se aprecia que el 100% son VHC-positivo (10/10). Este dato podría estar relacionado con que más pacientes de este grupo de inclusión por años procedieran de países con mayor

prevalencia del VHC, sin embargo al analizar nuestra base de datos encontramos que el 100% de ellos son nacidos en España. Otro factor que podría explicar la alta prevalencia de coinfección entre los ADVP incorporados en 2012-13 sería el haberse infectado hace décadas, pues entre 1950 y 1970 la prevalencia del VHC era mayor que en décadas posteriores. En general la prevalencia de VHC en UDVP aumenta a mayor edad y más años de inyección. Sin embargo los 10 pacientes del periodo referido adquirieron la infección por VHC más allá de 1980 y, en concreto, 7 de ellos a partir de 1990. Por tanto no parece que la década de adquisición de la infección del VHC ni el país de procedencia puedan explicar esta tendencia al alza de coinfección entre los ADVP. En el estudio estadounidense HOPS [31] tampoco se produjo descenso de prevalencia de coinfección en los UDVP, a diferencia de los datos publicados por Amon JJ et al, que sugieren disminución de prevalencia de coinfección en los UDVP de EEUU de 1994 a 2005 (pero sólo en aquéllos con tiempo de inyección inferior a 2 años).

No obstante, la falta de disminución de prevalencia de coinfección entre los UDVP observada en nuestro estudio era previsible. Dado que la eficiencia de la transmisión del VHC por vía percutánea es muy superior a la del VIH, los UDVP suelen infectarse por el VHC antes de adquirir la infección por VIH [61] y, de esa manera, la prevalencia de infección por VHC en UDVP VIH positivos debería permanecer estable incluso si se establecen medidas para mejorar los hábitos de riesgo de infección por VIH. En otras palabras, la disminución de la tasa de intercambio de jeringuillas reduciría la infección por VIH pero no la de VHC en los pacientes UDVP VIH positivos pues la mayoría ya se infectó por el VHC debido al intercambio de jeringuillas antes de contraer la infección por el VIH.

En cuanto al grupo de riesgo heterosexual objetivamos descenso de la prevalencia de infección por VHC del 8,91 al 4,17%. Esta reducción probablemente se deba a que algunos

de los pacientes clasificados como grupo de riesgo heterosexual podrían haber ocultado su consumo de drogas por vía intravenosa, especialmente en los primeros años del estudio.

Se observa estabilización de la prevalencia en los 331 pacientes HSH (del 5,4 al 5,2%), por lo que la aparición de casos de infección aguda por el VHC en HSH VIH positivos podría afectar a la prevalencia de coinfección en este grupo ya que no se observa descenso de la misma. Dicho dato se encontraría en la misma línea de otras publicaciones europeas, norteamericanas y australianas donde se apunta la tendencia al alza de coinfección VIH/VHC en varones HSH VIH positivos. Sin embargo Serrano-Villar et al encuentran un descenso de la prevalencia de coinfección en todos los grupos, incluyendo descenso en la categoría de riesgo para VIH de HSH [48]. Otro hallazgo interesante para apoyar la hipótesis del aumento de prevalencia en este subgrupo es el hecho de que el 100% de pacientes con seroconversión (5/5) en el periodo de nuestro estudio pertenecían al grupo de riesgo de HSH. Este aumento de seroconversión en el subgrupo de HSH podría corresponder en parte a un sesgo de selección pues los clínicos parecen haber aumentado el número de serologías de VHC en varones homosexuales VIH-positivo ante la alerta generada en países desarrollados por la aparición de brotes microepidémicos de infección aguda por VHC en estos pacientes. El aumento de incidencia de VHC en el grupo de riesgo de HSH VIH-positivo también ha sido documentado por Wandeler G et al en la cohorte suiza de pacientes VIH, publicación que recoge aumento de la incidencia de 18 veces de 1998 a 2011, mientras que disminuye en UDVP y permanece estable en heterosexuales [62]. No parece claro si la ausencia de disminución de la prevalencia en el subgrupo de HSH VIH positivos con aumento del número de casos de infección aguda por el VHC se debe a la realización de prácticas sexuales de alto riesgo (sexo anal no protegido, introducción anal de juguetes sexuales o puño, sexo en grupo, múltiples parejas sexuales, utilización de drogas vía nasal, presencia de enfermedades de transmisión sexual como la infección por *Chlamydia*) o bien

existe un aumento no reconocido de la utilización de drogas por vía parenteral en este subgrupo, como reflejan los datos obtenidos por un estudio norteamericano [40] donde el 20% de 102 HSH VIH-positivo que presentan infección aguda por VHC admitían consumo de sustancias ilícitas por vía intravenosa. En una publicación sobre prevalencia seriada de coinfección VIH/VHC de pacientes atendidos en una clínica de enfermedades de transmisión sexual entre 1995 y 2010 [63] se apreció aumento de la prevalencia de coinfección en HSH VIH-positivo del 5,6% en 1995 al 20% en 2008, con varios factores de riesgo asociados (utilización del puño en las prácticas sexuales, infección por *Chlamydia*, utilización de drogas por vía parenteral, edad avanzada y sexo anal no protegido). La prevalencia de coinfección se mantuvo baja y estable en los HSH VIH-negativo (2007-2010: 0,5%). Estos datos apoyarían la transmisión sexual del VHC en pacientes HSH VIH-positivo, aunque con participación del componente de uso de la vía parenteral para el consumo de drogas.

6.2.3. Prevalencia de coinfección VIH/VHB.

Describimos una prevalencia global de coinfección VIH/VHB en nuestra cohorte del 4,1%, muy acorde con los datos de otras publicaciones españolas (que establecen la prevalencia de coinfección en el 3-5%) [14]. Se observa descenso constante desde 2004-05 hasta el periodo 2008-09 (del 6 al 3%), pero a partir de esta fecha se produce un ascenso de pendiente suave hasta el 4,1% en 2012-2013, siendo la diferencia global de prevalencias a lo largo del periodo de estudio no significativa. El aumento de casos de VHB en los últimos años se debe fundamentalmente a infección en el grupo de HSH (4/6). De hecho, es en este grupo donde se experimenta un aumento de la prevalencia en el periodo de estudio (pasa del 3,63 en 2004-05 al 7,01% en 2012-13), mientras que en las otras 2 categorías de transmisión del VIH no se registran casos nuevos al final del periodo de estudio. En la publicación del grupo HOPS [57] la prevalencia de coinfección VIH/VHB resultó también mayor en el grupo de

HSH respecto a los UDVP y el grupo de riesgo de heterosexuales. Además casi todos los pacientes incluidos en los últimos 4 años del periodo de nuestro estudio habían nacido antes de 1990 (200/204, 98%), lo que aumenta el riesgo de no estar inmunizado pues la vacuna frente al VHB no figuraba en su calendario vacunal. Como se demuestra en un estudio publicado recientemente por Sun HY et al [64], la prevalencia de antígeno de superficie del VHB (HBsAg) positivo resulta similar entre el grupo de HSH infectados por el VIH y los individuos VIH-negativo (HSH o heterosexuales) siempre y cuando hablemos de personas nacidas después del establecimiento de los programas de vacunación universal (año 1986 en el caso de Taiwán). Cuando se comparan los individuos nacidos antes de 1986 la prevalencia de HBsAg positivo es superior en el grupo de HSH VIH-positivo (7,8%) respecto a los HSH VIH-positivo nacidos después (3,7%, $p=0,02$), y respecto a los HSH VIH-negativo nacidos en la era de la vacunación universal (2,4%, $p=0,009$). No obstante todas las cifras mencionadas referente a nuestra serie corresponden a un pequeño número de casos de coinfección total ($n=28$, de 676 pacientes VIH positivos). Al igual que las seroconversiones de VHC, el 100% de los 4 casos de positivización del antígeno Australia en los 10 años de seguimiento pertenecían a pacientes HSH VIH positivos. Estos datos apoyan la necesidad de hacer especial énfasis en la prevención de la transmisión del VHB en nuestros pacientes VIH-positivo, especialmente en los HSH no inmunizados.

6.2.4. Prevalencia de triple infección VIH/VHB/VHC.

Presentamos una tasa de prevalencia de triple infección (0,6%) inferior a la de estudios de otros países occidentales como la publicada por Kim JH. et al del 1,58% en la ciudad de Nueva York (1999-2007) [52], y muy por debajo de los datos aportados por José Ramón Arribas et al (4,5%, Madrid, 2005) [54].

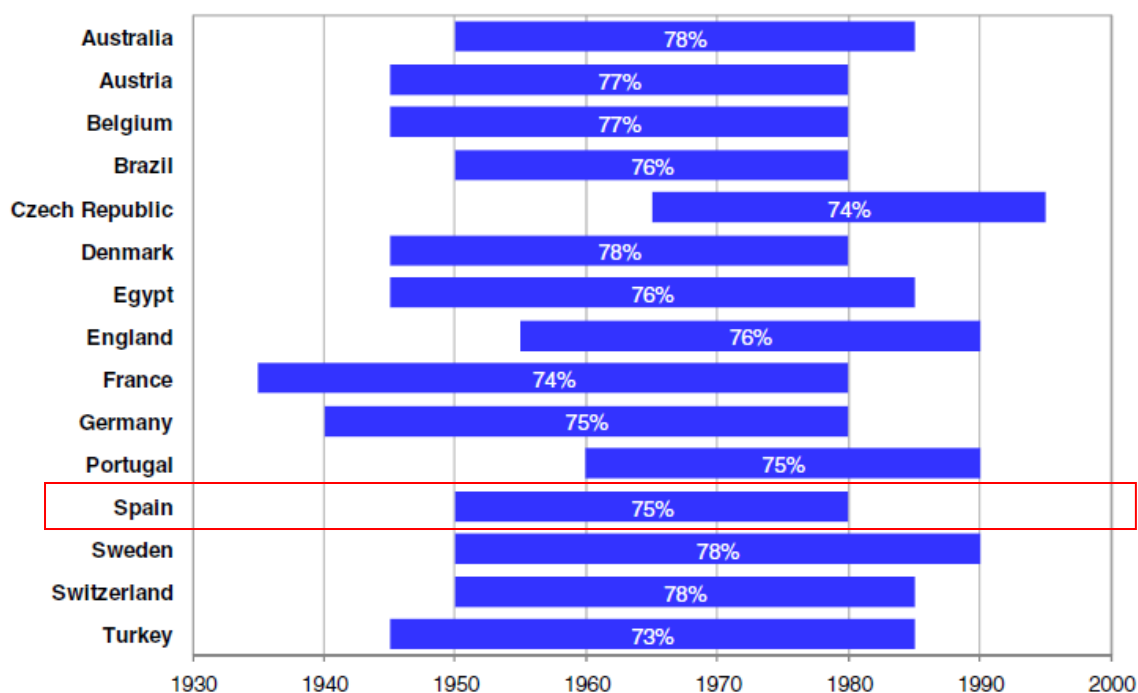
Al igual que en otras publicaciones el 100% de nuestros casos se dieron en varones UDVP. Una tasa tan baja en nuestra población podría reflejar el esfuerzo de la vacunación frente al VHB, en estas poblaciones de riesgo, realizado en nuestra área sanitaria.

6.2.5. Factores de riesgo para la coinfección VHC/VIH.

Tal y como se esperaba el factor de riesgo más fuerte para infección por VHC fue la categoría UDVP (OR 73), mucho más asociado en varones (OR 111) que en mujeres (OR 33). Otros factores asociados fueron la década de nacimiento [menor riesgo en aquéllos nacidos en las décadas de los 70 (OR 0,08) y 80 (OR 0,06)], y el nivel de estudios [menor riesgo en pacientes con estudios secundarios o universitarios (OR 0,66)]. La demostración por los CDC del riesgo hasta 5 veces mayor de infección por VHC en todas las personas nacidas entre 1945 y 1965 hizo que en 2012 se recomendara de forma global la realización del test serológico de VHC a todos los adultos nacidos en Estados Unidos entre 1945 y 1965 sin tener en cuenta factores de riesgo para la adquisición de dicha infección [65, 66]. El efecto de la década de nacimiento también se observa en nuestro estudio y refuerza la idea de que la epidemia de VHC en los pacientes VIH-positivo puede estar reflejando lo que también ocurre en la población general [13, 30, 67].

En España el 75% de las personas infectadas por VHC nacieron entre 1950 y 1980, como refleja un estudio multicéntrico internacional publicado recientemente en el que se realiza un modelo teórico para abordar el futuro impacto de la enfermedad por VHC [68] (**figura 1**).

Figura 1. Distribución de la población infectada por VHC en diferentes países europeos, Brasil, Egipto y Australia según el año de nacimiento [68].



El efecto de la década de nacimiento podría proporcionarnos una fuente eficiente para el diagnóstico de nuevas infecciones por VHC dentro de un programa nacional de cribado.

A diferencia de los hallazgos publicados por Witt MD et al (1984-2011) no encontramos en nuestro estudio asociación entre coinfección e inmunodepresión (niveles de linfocitos TCD4+) [47], mientras ellos documentaron que en HSH VIH positivos con recuento de CD4 por debajo de 500 células/mm³, cada aumento de 100 CD4/mm³ se asociaba a una disminución de la incidencia de hepatitis C del 7%.

6.2.6. Factores de riesgo para la coinfección VHB/VIH

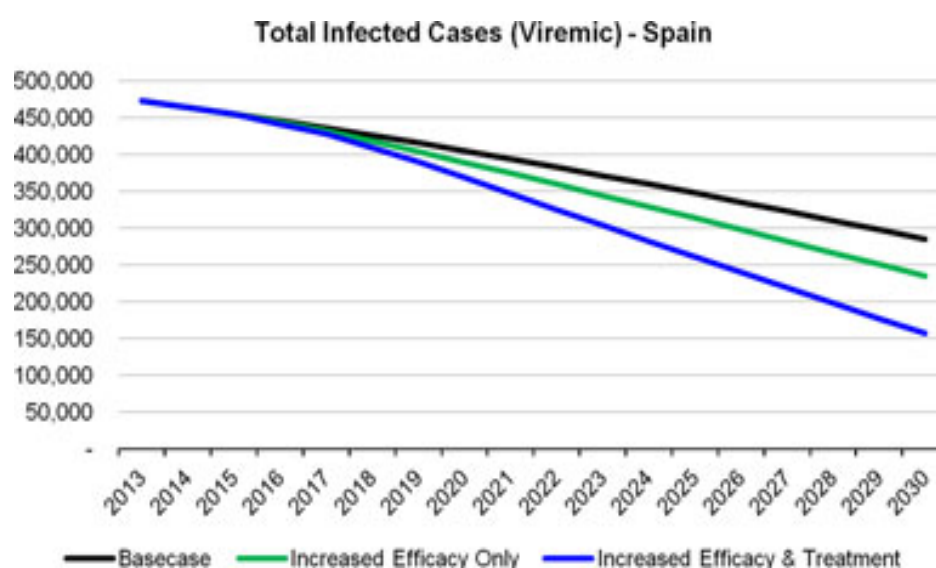
El único factor de riesgo asociado a coinfección fue la carga viral del VIH [a mayor categoría de carga viral, mayor riesgo (OR 1,74)]. No obstante debemos tener en cuenta que el tamaño muestral de pacientes con serología positiva para el VHB fue pequeño, con solo 28 pacientes del total de 676 incluidos en CoRIS por el Hospital Ramón y Cajal. En el análisis univariante también se asoció a coinfección la procedencia de país distinto de España (14 de los 28 casos procedían de otros países, representando los extranjeros el 31% del total de 676 pacientes), que en la mayoría de los casos correspondían a pacientes nacidos en Latinoamérica, Este de Europa o norte de África, áreas con mayor prevalencia de antígeno Australia positivo que España. Sin embargo, dicha asociación no se mantuvo en el análisis multivariante, probablemente debido al bajo tamaño de la muestra. El papel de la migración en la prevalencia de hepatitis B es un factor clave en Europa y en España, siendo mayor que en la población general en todos los países de la UE [9]. La coinfección VIH/VHB se ha asociado también con infección luética y el número de parejas sexuales, especialmente en el grupo de HSH [64], pero en nuestro estudio no analizamos la serología de sífilis ni la actividad sexual pues son datos que no se recogen en CoRIS. No hemos podido evaluar tampoco el papel protector de la vacunación del VHB en nuestros pacientes pues apenas el 15% de los sujetos incluidos tienen captura de dicho dato. Los pacientes infectados por VIH atendidos en nuestro hospital se vacunan en diferentes centros (Atención Primaria, Servicio de Salud Laboral, Servicio de Medicina Preventiva y centros de trabajo), lo que hace realmente difícil disponer de información fidedigna sobre dicha cuestión. Una solución sería descargar dichos datos desde los Centros de Vacunación directamente en Horus (Sistema de Historia Clínica Electrónica del sistema sanitario de Madrid), tal y como lo hacen los Centros de Atención Primaria. En EEUU la implantación del programa de vacunación universal desde 1991 ha conseguido disminuir las infecciones agudas por VHB

en la población general un 75% [69]. El estudio de Sun HY et al [64] demuestra que la vacunación universal frente al VHB ha conseguido igualar las prevalencias de infección por dicho virus entre los HSH VIH positivos y los sujetos VIH negativos.

6.3. Evaluación del potencial impacto del tratamiento frente al VHC y la carga viral comunitaria de VHC en la evolución de su prevalencia en pacientes infectados por el VIH.

No se ha producido aumento del número de tratamientos frente al VHC en nuestros pacientes que pueda explicar la reducción de prevalencia de coinfección VIH/VHC, incluso se observó tendencia a la disminución de la utilización de interferón y rivabirina del 2004 al 2011. Según Wedemeyer H et al [68] el número de individuos infectados por el VHC virémicos disminuirá en los próximos años aunque no aumentemos la proporción de pacientes tratados ni la eficacia antiviral de las terapias empleadas, **figura 2**.

Figura 2. Evolución del número total de casos infectados por VHC (virémicos) en España, de 2013 a 2030, según diferentes escenarios. **Línea negra:** manteniendo tendencia actual. **Línea verde:** aumentando la eficacia de los tratamientos frente al VHC. **Línea azul:** aumentando eficacia y tasa de pacientes tratados.



En los últimos 2 años de nuestro periodo de estudio aumentó el número de pacientes tratados frente a la infección por el VHC gracias a su inclusión en ensayos clínicos multicéntricos donde se utilizaron nuevas terapias como sofosbuvir y daclatasvir, con mayor actividad antiviral y menor tasa de efectos secundarios, aunque el número total por año no excede los 70 tratamientos, cifra similar a la de los años iniciales de nuestro periodo de estudio.

La carga viral de VHC poblacional anual se mantuvo estable en torno a 6,5 log, independientemente del número de tratamientos, por lo que no parece que la disminución de la prevalencia de coinfección se deba a una disminución de la carga viral poblacional.

La baja proporción de pacientes infectados por VHC que reciben tratamiento frente al mismo, documentado previamente en España y otros países [70-72], apoya aún más la falta de asociación entre tratamiento anti-VHC, sin impacto en la carga viral comunitaria, y la prevalencia seriada de coinfección VIH/VHC. Aunque el porcentaje de pacientes VHC virémicos disminuirá con la tasa de pacientes tratados mediante terapias habituales, estudios recientes [68] estiman la necesidad de tratar al 10% de la población infectada con fármacos de mayor eficacia virológica frente al VHC para conseguir disminuir la proporción de mortalidad de causa hepática, los casos de cirrosis (compensada y no compensada) y de hepatocarcinoma y, así, de trasplante hepático. En la actualidad países como España tienen tasas de tratamiento de VHC que oscilan del 2,5 al 5,8%, por lo que para alcanzar cifras del 10% necesitaríamos incrementar entre 3 y 5 veces el número de pacientes tratados [70-72].

6.4. Dinámica poblacional.

De manera global la reducción de prevalencia de coinfección VIH/VHC en la población de referencia (área sanitaria IV) en la última década (del 13 al 5%) parece influir en la reducción de prevalencia global en los pacientes de la población de estudio (VIH positivos incluidos en CoRIS) durante el mismo periodo (del 25 al 16%). No obstante, al centrar nuestra atención en la prevalencia de coinfección en la población de estudio se puede observar que el descenso de prevalencia de coinfección es mayor del 2004-2005 (25%) al 2008-09 (9%) con un ascenso en los últimos 4 años hasta el 16%. Ese aumento de la prevalencia no parece real, si no fruto de un menor reclutamiento de pacientes en CoRIS por causa no aclarada, puesto que el número de nuevos diagnósticos de infección por VIH cada año no ha disminuido. Dado que no se ha producido disminución de la carga viral comunitaria, la influencia de la disminución de la prevalencia global sobre la prevalencia de la población de estudio parece proceder de una disminución global del impacto de VHC conducida por cambios epidemiológicos que operan a niveles poblacionales superiores.

La disminución de la prevalencia de coinfección VIH/VHB en la población de referencia (del 5 al 1,6%) también contribuyó al descenso de prevalencia en la población de estudio hasta el año 2009 (del 6 al 3%). A partir de esta fecha la prevalencia parece aumentar levemente (del 3 al 4%), probablemente debido a la falta de reclutamiento de pacientes en CoRIS durante 2010-11 y 2012-13 mencionada en el apartado anterior, que haría disminuir el denominador, con aumento no real del resultado. La disminución de prevalencia global de coinfección tanto en la población de referencia como en la población de estudio sí parece responder a los esfuerzos de prevención en la población general (Calendario de Inmunización) y en poblaciones de riesgo, tal y como se ha documentado en Estados Unidos y Europa [8,12].

6.5. Impacto clínico de la coinfección por VHC y VHB: morbilidad por hepatopatía crónica terminal.

6.5.1. Episodios de descompensación hepática.

La hepatopatía crónica por virus de la hepatitis es la comorbilidad más relevante que presentan los sujetos infectados por el VIH en España, por su frecuencia, por la progresión a enfermedad hepática terminal y por aumentar la hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral (TAR).

Durante los 10 años del periodo de estudio se produjo un descenso no significativo del número de episodios de descompensación hepática con una disminución no significativa y paralela, aunque de menor pendiente, en el número de pacientes descompensados. No hablamos exclusivamente de primeros eventos de descompensación, sino de cualquier episodio. Por tanto parece lógico pensar que los pacientes que se descompensaron por primera vez en la década previa tengan más episodios en la primera mitad de nuestra década de estudio y, así, podríamos explicar el mayor número de eventos en el primer lustro, aunque el descenso global al final del periodo no alcance la significación estadística. Debemos vigilar con especial cuidado a dichos pacientes en los próximos años con objetivo de cuantificar el verdadero número de descompensaciones y poder apreciar una tendencia más ajustada a la realidad. La estabilidad del número de pacientes con descompensación hepática o del número de eventos podría ser debido a un aumento en el número de tratamientos o un incremento en su eficacia, pero ya hemos comentado en el apartado 6.3 que por el momento esto no ha ocurrido, salvo en 2012-13, con la utilización de sofosbuvir y daclatasvir en ensayos clínicos y uso compasivo. Sin embargo, para ver el efecto de estos nuevos tratamientos es preciso esperar a resultados de los próximos años.

El impacto de la infección por VHC se prevé que aumente a medida que la población envejece [73-75] a pesar del descenso de la prevalencia de infección [76] y del tratamiento estándar actual. Con el tratamiento disponible contra el VHC el número de pacientes virémicos nuevos permanecería estable pero la proporción de hepatocarcinoma aumentaría un 105%, la de muertes relacionadas con enfermedad hepática aumentaría un 95% y los casos de cirrosis compensada y descompensada experimentarían un incremento del 55 y 60%, respectivamente [76]. En nuestro estudio encontramos estabilidad en el tiempo de todos los eventos de descompensación, incluyendo los casos de hepatocarcinoma. Una explicación podría ser la menor proporción de UDVP activos y un menor consumo de alcohol y otras sustancias hepatotóxicas. Un estudio multicéntrico internacional publicado recientemente [68] realiza un modelo teórico para dilucidar el impacto de la infección por VHC en diferentes países europeos, Australia, Brasil y Egipto según distintos escenarios (siguiendo el curso actual, si aumentamos la eficacia o si aumentamos el número y la eficacia de las terapias antivirales). Si aumentamos la eficacia (sin aumentar la tasa de pacientes tratados) conseguiríamos 50.100 pacientes virémicos menos en 2030 (reducción del 20%), la proporción de hepatocarcinoma se reduciría un 15%, y el porcentaje de cirrosis descompensada y compensada disminuiría un 20%. En caso de aumentar la eficacia y la tasa de pacientes tratados (del 2-4% al 10%) la reducción de infectados por VHC con viremia positiva sería del 45%, la proporción de hepatocarcinomas caería un 50% y los casos de cirrosis (compensada y descompensada) decrecerían un 60%.

La edad mediana, 46 años (43-48), era la esperable pues se estima que son necesarios 20 años de evolución de la hepatopatía crónica por VHC para desarrollar cirrosis en el 21% de los pacientes VIH-positivo y 30 años en el 49% [77]. El VHC resultó, con gran diferencia, la causa más frecuente de hepatopatía, tanto como único factor de riesgo (67,18%) como añadido a otras causas (en total el VHC estuvo implicado en el 95,42% de los casos de

descompensación). Las causas más frecuentes de evento fueron la ascitis y la encefalopatía hepática, sumando entre ambas más de dos tercios del total. La importancia relativa de cada tipo de descompensación, como era de esperar, permaneció constante a lo largo del periodo de estudio.

6.5.2. Trasplante hepático

Con una fracción atribuible del 32% en 2012, el VHC es la principal causa de trasplante hepático en España. En 2011 641 pacientes se encontraban en la lista de espera para recibir trasplante de hígado. Algunos autores han afirmado que el número de pacientes que necesitan trasplante hepático se duplicará en 2030, dato que apoya la necesidad de mejorar la tasa y eficacia de las terapias frente al VHC empleadas en nuestro país [78]. A pesar de este aumento hipotético de pacientes con necesidad de trasplante hepático en los próximos años en España, no encontramos diferencia en el número de pacientes incluidos en lista de espera a lo largo de nuestro periodo de estudio. Sería de esperar, en consecuencia, en contra de las estimaciones realizadas, que con la disminución demostrada de la prevalencia de coinfección, la estabilización en el número de episodios de descompensación y las expectativas con los nuevos medicamentos antivirales de acción directa, los pacientes candidatos a trasplante hepático disminuyan de manera sustancial en las próximas décadas. Lo que sí se ha producido es un aumento en el número de trasplantes realizados entre los pacientes candidatos, sobre todo en el grupo de sujetos coinfectados por el VIH, lo que se ha traducido en una reducción significativa de la mortalidad de los que se encontraban en lista de espera. Por tanto debemos realizar un esfuerzo para conseguir que menos pacientes lleguen a necesitar trasplante hepático mediante la curación con nuevos fármacos y en aumentar el número de trasplantes en aquéllos que entren en lista de espera. No obtuvimos diferencias significativas entre los cirróticos de cualquier causa y los cirróticos de origen viral.

En cuanto a la supervivencia una vez realizado el trasplante hepático no detectamos diferencias significativas entre los sujetos VIH-positivo y VIH-negativo, aunque la diferencia de supervivencia entre los dos grupos fue notable. La supervivencia al año después del trasplante osciló entre el 76 y el 90%, y a los 5 años entre el 50 y el 80%, cifras muy similares a las de algunas publicaciones [79]. Sin embargo, en otros estudios se obtienen diferencias estadísticamente significativas, como las aportadas por un estudio español reciente [80], en el que se comparan los trasplantes hepáticos realizados en 86 coinfectados VIH/VHC con 252 monoinfectados por VHC. En esta cohorte la supervivencia tras el primer año de trasplante fue similar en ambos grupos (88% *vs* 90%), pero divergió a los 3 años (62% *vs* 76%) y a los 5 años (54% *vs* 71%) en detrimento para los pacientes VIH-positivo. No obstante, uno de los principales predictores de baja supervivencia fue el genotipo 1 de VHC, sustancialmente más frecuente en los VIH-positivo que en los monoinfectados.

Históricamente los pacientes VIH-positivo suponían una contraindicación para el trasplante hepático pero desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) las personas que viven con el VIH tienen esperanza de vida similar a la de otras enfermedades crónicas como la diabetes e incluso similar a la de la población general, por lo que en la actualidad el trasplante hepático supone una opción de tratamiento en pacientes coinfectados con cirrosis hepática, siempre y cuando sean cuidadosamente seleccionados por expertos en el manejo de la infección por VIH y en el trasplante hepático dentro de equipos multidisciplinares.

6.5.3. Mortalidad global y asociada a hepatopatía crónica terminal.

En nuestro estudio encontramos un descenso constante y significativo de la mortalidad global en los pacientes infectados por el VIH del 3,09% en 2004 al 0,73% en 2013, como se

viene observando desde la introducción de la terapia antirretroviral combinada [51], mientras la mortalidad de causa hepática permanece estable (oscila del 21 al 14%), aunque en términos absolutos sí se ha producido un descenso relevante del número de fallecimientos por causa hepática en los pacientes VIH-positivo que atendemos (ha bajado de 30 casos en 2004-05 a 7 casos en 2012-13). Si se mantiene estable la proporción de mortalidad relacionada con enfermedad hepática es debido a la gran reducción de la mortalidad global en los sujetos VIH-positivo durante los últimos 10 años. Nuestra proporción de mortalidad relacionada con afectación hepática es similar a la de otros estudios [28]. Sin embargo, son muchas las publicaciones que auguran un aumento en la mortalidad de causa hepática entre los pacientes infectados por el VIH si mantenemos la actual tasa de tratamientos frente al VHC [68, 74, 76].

Por tanto, una vez más remarcamos la idea fundamental y necesaria de mejorar el cuidado de nuestros pacientes, aumentando el número de trasplantes hepáticos y de tratamientos de mayor eficacia contra el VHC para disminuir la morbilidad de los pacientes infectados por el VIH.

6.6. Limitaciones del estudio

La principal ventaja del trabajo realizado es la disponibilidad de una cohorte amplia y prospectiva con suficiente número de pacientes VIH-positivo que nunca han recibido tratamiento antirretroviral (n=676), lo que proporciona una población ideal para el estudio de la prevalencia seriada de coinfección VIH/VHC y VIH/VHB. Para dicho fin y para calcular factores de riesgo asociados a coinfección tenemos la gran ventaja de una captura de datos del 100%. Otra fortaleza puede ser el disponer de una población de referencia (área sanitaria IV) con la que comparar nuestra población de estudio y analizar posibles influencias.

La principal limitación es el escaso tamaño muestral para calcular factores de riesgo de asociación con coinfección VIH/VHB por ser el número total de muestras de antígeno Australia positivo muy pequeño (n=28). Otras limitaciones son que la cohorte no es multicéntrica, y además en los últimos años hemos experimentado un descenso en el reclutamiento en CoRIS de pacientes del Hospital Ramón y Cajal, por lo que algunas cifras pueden estar sobreestimadas. Este menor reclutamiento no es debido a un menor número de pacientes nuevos atendidos cada año en la consulta de Infección por VIH, que por el contrario parece aumentar. Además existe un posible sesgo de clasificación de los pacientes por categoría de transmisión, ya que podría haber pacientes catalogados como HSH o heterosexuales que no hubieran admitido consumo de drogas por vía parenteral. A la hora de evaluar posibles factores de riesgo para la coinfección VIH/VHB nos encontramos con la limitación de no disponer de datos sobre vacunación ni serología luética. Una diferencia a tener en cuenta con las publicaciones procedentes de otras regiones o países es la proporción de pacientes UDVP en nuestra población, ya que el Hospital Universitario Ramón y Cajal es el centro sanitario de referencia de un área con gran prevalencia de hepatitis C por elevada proporción de UDVP. En la consulta monográfica de Infección por VIH la prevalencia acumulada de coinfección VIH/VHC se encuentra en torno al 35-40%.

7. CONCLUSIONES

1. La prevalencia seriada de la coinfección VIH/VHC en el período 2004-2013 entre los nuevos pacientes atendidos en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid descendió globalmente. Un descenso paralelo de prevalencia de coinfección se obtuvo en la población de referencia (área IV).
2. La prevalencia de coinfección VIH/VHC por categorías de riesgo para infección por VIH sólo disminuyó en el grupo de riesgo heterosexual, sin variación significativa en el grupo de HSH y UDVP.
3. Los factores de riesgo independientes para la coinfección VIH/VHC identificados mediante análisis multivariante fueron la categoría de transmisión del VIH (UDVP), la década de nacimiento (nacidos antes de 1960 y entre 1960 y 1970) y el nivel de estudios (ninguno o primario).
4. En cuanto a la coinfección VIH/VHB, la prevalencia seriada en la misma población y mismo periodo también disminuyó globalmente, de forma paralela al descenso de prevalencia de coinfección en la población del área IV.
5. Por grupos de riesgo, la prevalencia de coinfección VIH/VHB se mantuvo estable en las tres categorías de transmisión, aunque se detectó una tendencia a la disminución en UDVP y heterosexuales y al aumento en el grupo de riesgo de HSH.
6. El único factor de riesgo para la coinfección VIH/VHB identificado en el análisis multivariante fue la carga viral del VIH (a mayor carga viral mayor riesgo de coinfección).
7. El tratamiento contra el virus de la hepatitis C no tuvo influencia sobre la carga viral comunitaria, que se mantuvo estable en la última década, ni sobre la disminución de la prevalencia seriada de coinfección VIH/VHC en la población de referencia.

8. Se observó estabilidad en el número de descompensaciones hepáticas y en el número de pacientes con descompensación en los 10 años de estudio, así como en la importancia relativa de los eventos de descompensación. La infección por VHC resultó implicada en casi todas de las causas de hepatopatía avanzada en los pacientes infectados por el VIH.
9. También se mantuvo constante el número de pacientes incluidos en lista de espera de trasplante hepático. Se obtuvo una mayor tasa de pacientes trasplantados, sobre todo en pacientes VIH-positivo, con disminución paralela de la mortalidad de los pacientes en lista de espera.
10. Encontramos una reducción importante de la mortalidad global en los pacientes VIH positivos. La mortalidad de causa hepática supuso una de cada cuatro muertes y se mantuvo estable en el tiempo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Lurman A: Eine icterus Epidemic. Berlin Klinische Wochenschrift 1885; 22:20-23.
- [2] Findlay G, MacCallum F: Note on acute hepatitis and yellow fever immunization. Trans Soc Trop Med Hyg 1937; 31:297.
- [3] Bigger J, Dubi S: Jaundice in syphilitics under treatment. Lancet 1943; 1:457
- [4] Feinstone S, Kapikian A, Purcell R, et al: Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N Engl J Med 1975; 282:767.
- [5] Blumberg B, Alter H, Visnich S: A “new” antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191:541-546.
- [6] Dane, D.S., C.H. Cameron, and M. Briggs, Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet, 1970. 1(7649): p. 695-8.
- [7] Robinson W, Marion P, Feitelson M, et al: The Hepadnavirus Group: Hepatitis B and Related Viruses. Philadelphia, Franklin Institute Press, 1982.
- [8] JAMES, M. – LYNNE, C. (2010): “Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus” en MANDELL, G. – BENNETT, J. – DOLIN, R. (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, cap 146, pp 2059-2086.
- [9] European Center for Disease Prevention and Control. Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010. Available from: www.ecdc.europa.eu.
- [10] World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Geneva: WHO; 2001.
- [11] European Center for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2013 (reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data). Stockholm: ECDC; 2013. Available from: www.ecdc.europa.eu.

- [12] European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance Report. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2006-2011. Stockholm: ECDC; 2013. Available from: www.ecdc.europa.eu.
- [13] 2012 Hemosurveillance Report. Spanish Ministry of Health. Available at <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/hemovigilancia/docs/Informe2011.pdf>. 2014.
- [14] Panel de expertos de GESIDA, Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Recomendaciones de GESIDA / SPNS / AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y virus de las hepatitis A, B y C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(1):31e1-31e31.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The ABCs of Hepatitis. Publication No. 21-1076. Atlanta, USA: CDC; 2012. Available from: www.cdc.gov/hepatitis.
- [16] Prince AM, Brotman B, Grady GF, et al: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet* 1974; 2:241-246.
- [17] Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, et al: Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. *Lancet* 1978; 1:463-466.
- [18] Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, et al: Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1978; 1:459-463.
- [19] Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-364.
- [20] C. RAY, S. – L. THOMAS, D. (2010): “Hepatitis C” en MANDELL, G. – BENNETT, J. – DOLIN, R. (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, cap 154, pp 2157-2185.

- [21] World Health Organization. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. Geneva: WHO, 2012. Available from: www.who.int/topics/hepatitis.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, USA. Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/101/101_hcv.ppt.
- [23] Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, et al: Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. Sex Transm Infect 2012 88: 558-564.
- [24] Cordero-Ruiz P, Carmona-Soria I, Caunedo-Álvarez A, Herrerías-Gutiérrez J.M, Vilches-Arenas A. Impacto del tratamiento combinado en la historia natural de la hepatitis C. RAPD ONLINE Vol. 36. N°2. Marzo – Abril 2013 [22].
- [25] Chen J, Yu C, Du W, and Li L. Prevalence of hepatitis B and C in HIV-infected patients: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2011; 10: 122-127.
- [26] Sanchez MA, Scheer S, Shallow S, Pipkin S, Huang S. Epidemiology of the Viral Hepatitis-HIV Syndemic in San Francisco: A Collaborative Surveillance Approach. Public Health Rep. 2014 Jan;129 Suppl 1:95-101.
- [27] Resino, Salvador. Coinfección VIH/VHB. Web en línea. Unidad de Infección Viral e Inmunidad del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahoda, Madrid). Sitio Web: Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas (EMEI). Consulta: 28 de febrero de 2014.
- [28] Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al.: Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med. 2006; 166:1632-1641.
- [29] Sulkowski MS, Thomas DL: Hepatitis C in the HIV-infected person. Ann Intern Med 2003; 138:197-207.

- [30] Perez CS, del Amo J, Iribarren JA, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis* 2009;48:1467-70.
- [31] Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, et al. Trends in hepatitis C virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996-2007. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:388-96.
- [32] Medrano J, Resino S, Vispo E, et al. Hepatitis C virus (HCV) treatment uptake and changes in the prevalence of HCV genotypes in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011;18:325-30.
- [33] Grint D, Peters M, Vogel M, et al. Temporal changes and regional differences in treatment uptake of hepatitis C therapy in EuroSIDA. *Journal of the International AIDS Society* 2012[Suppl 4], 18118.
- [34] Rockstroh JK et al. F12/4: influence of hepatitis C coinfection on HIV disease progression within the EUROSIDA Cohort. Ninth European AIDS Conference (EACS): 1st EACS Resistance and Pharmacology Workshop, Warsaw, 25–29 October 2003.
- [35] Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al.: Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991; 115:764-768.
- [36] Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect.* 2004 Aug; 80(4):326-7.
- [37] Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J, et al.: Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:31-36.

- [38] Danta M, Brown D, Bhagani S, et al.: Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007; 21:983-991 576.
- [39] Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, et al.: Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 2008; 198:683-686.
- [40] Fierer D, Khudyakov Y, Hare B, et al. Molecular Epidemiology of Incident HCV Infection in HIV-infected MSM in the US vs Infections in Europe and Australia. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2011). Boston. February 27-March 2, 2011. Abstract 112.
- [41] Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*. 2010 Jul 31;24(12):1799-812.
- [42] Riestra S, Fernandez E, Rodriguez M, Rodrigo L. Hepatitis C virus infection in heterosexual partners of HCV carriers. *J Hepatol* 1995; 22:509–10.
- [43] Sherman KE, Shire NJ, Rouster SD, et al. Viral kinetics in hepatitis C or hepatitis C/human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterology* 2005; 128:313–27.
- [44] Briat A, Dulioust E, Galimand J, et al. Hepatitis C virus in the semen of men coinfectd with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS* 2005; 19:1827–35.
- [45] Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul;55 Suppl 1:S33-42.
- [46] Marongiu A, Hope VD, Parry JV, Ncube F. Male IDUs who have sex with men in England, Wales and Northern Ireland: are they at greater risk of bloodborne virus infection and harm than those who only have sex with women? *Sex Transm Infect* 2012;88:456–461.

- [47] Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, Young S, Badri S, Rinaldo CR, Jacobson LP, Detels R, Thio CL. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):77-84.
- [48] Serrano-Villar S, Sobrino-Vegas P, Monge S, Dronda F, Hernando A, Aldeguer JL, Viciano P, Clotet V, Pineda JA, Del Amo J, Moreno S, on behalf of CoRIS. Decreasing Prevalence of HCV Coinfection Associated to All Risk Practices for HIV-infection between 2004 and 2011 in Spain: a Nationwide Cohort Study. *Pendiente de publicación*.
- [49] Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;14:195-207.
- [50] Masia M, Padilla S, Alvarez D, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013;27:181-9.
- [51] Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, et al. All-cause and liver-related mortality in HIVpositive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *J Hepatol* 2012;57:743-1.
- [52] Kim JH, Psevdos G, Suh J, Sharp VL. Co-infection of hepatitis B and hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients in New York City, United States. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 21;14(43):6689-93.
- [53] Forbi JC, Gabadi S, Alabi R, Iperepolu HO, Pam CR, Entonu PE, Agwale SM. The role of triple infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus (HIV) type-1 on CD4+ lymphocyte levels in the highly HIV infected population of North-Central Nigeria. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007 Jun;102(4):535-7.

- [54] Arribas JR, González-García JJ, Lorenzo A, Montero D, Ladrón de Guevara C, Montes M, Hernández S, Pacheco R, Peña JM, Vázquez JJ. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS*. 2005 Sep 2;19(13):1361-5.
- [55] Okwuraiwe AP, Audu RA, Salu OB, Onwuamah CK, Amoo OS, Ige FA, Meshack EH, Jamda PD, Odunukwe NN, Onwujekwe DI, Ezechi OC, Idigbe EO. Immunological and Virological Response to HAART in HIV-1 Patients Co-Infected with Hepatitis B and C Viruses. *West Afr J Med*. 2012 Mar-Apr;31(2):124-8.
- [56] Montaner J, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet* 2010; 376: 532–39.
- [57] Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Brooks JT; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996-2007. *J Viral Hepat*. 2010 Dec;17(12):879-86.
- [58] Vigilancia epidemiológica del HIV/SIDA en España. Disponible en: www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSi da_Junio2013.pdf. Fecha de consulta: 31 de abril de 2014.
- [59] Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS (London, England)*. 2002 Sep 27;16(14):1945-51.
- [60] Martínez Martínez-Colubi, M. (2012): Presentadores tardíos de la infección por VIH en España: consecuencias médicas e impacto económico. Universidad Complutense de Madrid.
- [61] Kim AY, Chung RT. Coinfection with HIV-1 and HCV—a one-two punch. *Gastroenterology* 2009;137:795-814.

- [62] Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Günthard HF, Clerc O, Calmy A, Stöckle M, Bernasconi E, Furrer H, Rauch A; Swiss HIV Cohort Study. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov 15;55(10):1408-16.
- [63] Urbanus AT, Van De Laar TJ, Geskus R, Vanhommerig JW, Van Rooijen MS, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, Prins M. Trends in hepatitis C virus infections among MSM attending a sexually transmitted infection clinic; 1995-2010. *AIDS*. 2013 Nov 25.
- [64] Sun HY, Cheng CY, Lee NY, Yang CJ, Liang SH, Tsai MS, Ko WC, Liu WC, Wu PY, Wu CH, Lin HH, Hung CC. Seroprevalence of hepatitis B virus among adults at high risk for HIV transmission two decades after implementation of nationwide hepatitis B virus vaccination program in Taiwan. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e90194.
- [65] Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009;51:939-48.
- [66] CDC. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945-1965. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. MMWR 2012;61:(No. RR--4).
- [67] Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006;127:113-7.
- [68] Wedemeyer H, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*. 2014 May;21 Suppl 1:60-89.
- [69] Centers for Disease C, Prevention (2006) Hepatitis B vaccination coverage among adults – United States, 2004. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 55: 509–511.

- [70] Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002;136:288-92.
- [71] González-García J, Navarro E, Condes C, et al. Trends in HCV Infection, Liver Disease Severity, and Specific Treatment Modalities among HIV+ Patients: Madrid, Spain. [Abstract 746]. In: 19th Retroconference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle WA, 2012.
- [72] Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Giordano TP, Petersen LA E-SH. Importance of patient, provider, and facility predictors of hepatitis C virus treatment in veterans: a national study. *Am J Gastroenterol* 2011;10:483-91.
- [73] Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012; 143: 974–985.
- [74] Razavi H, El Khoury AC, Elbasha E et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 2164–2170.
- [75] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010; 138: 513–521.
- [76] Razavi H, Waked I, Sarrazin C et al. The present and future disease burden of hepatitis c virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014; 21:34–59.
- [77] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIVinfected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1979-91.
- [78] Organización Nacional de Trasplantes. International Figures on Donation and Transplantation – 2011. Madrid, Spain: Organización Nacional de Trasplantes, 2012.

[79] Kim WR, Stock PG, Smith JM, Heimbach JK, Skeans MA, Edwards EB, Harper AM, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: liver. Am J Transplant 2013; 13 Suppl 1: 73-102.

[80] Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, Abradelo M, Miralles P, Torre-Cisneros J, Pedreira JD, Cordero E, de la Rosa G, Moyano B, Moreno A, Perez I, Rimola A. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. Am J Transplant 2012; 12: 1866-1876.

